

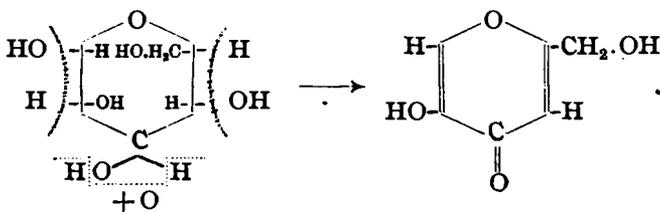
1. Kurt Maurer: Die Überführung von einfachen Zuckern in γ -Pyron-Derivate und die Darstellung weiterer ungesättigter Anhydro-zucker (III. Mitteil.).

[Aus d. Organ. Abteil. d. Chem. Laborat. d. Universität Jena.]
(Eingegangen am 31. Oktober 1929.)

I.

Die Forschung auf dem Gebiete der einfachen Kohlenhydrate hat im Anschluß an die Entdeckung des γ -Methyl-glucosides durch E. Fischer¹⁾ eine neue Isomerie kennen gelehrt, die ihren Grund in der wechselnden Spannweite des Sauerstoff-Ringes hat. In systematischer Arbeit wurde bewiesen, daß die „stabilen“ Zucker-Formen einen 1.5-Sauerstoff-Ring besitzen, also nach W. N. Haworth²⁾ dem Pyran-System zuzuordnen sind, während der „labilen“, sehr reaktionsfähigen Form mit der 1.4-Sauerstoff-Brücke das Furan-Skelett zugrunde liegt. Man hat dieser labilen Form die Bezeichnung γ - oder *h*-Zucker zugelegt oder sie als alloiomorph bezeichnet.

Es liegt der Gedanke nicht allzu fern, daß die in den Zuckern vorgebildeten Ringsysteme der Natur als Ausgangsmaterialien zur Synthese verschiedener Heterocyclen dienen, doch sind hierfür die experimentellen Beweise noch recht spärlich und, da sie ausschließlich auf biochemischem Wege gewonnen wurden, in ihrem Reaktionsverlauf undurchsichtig. Durch Züchten verschiedener Bakterien-Arten auf Zucker-Lösungen konnte von mehreren Forschern ein kristallinisches Produkt $C_6H_8O_4$ erhalten werden, das erst von T. Yabuta³⁾ konstitutionell aufgeklärt wurde. Es erwies sich nach eingehender Untersuchung als 2-[Oxy-methyl]-5-oxy- γ -pyron. Es bildet sich durch Einwirkung von *Aspergillus oryzae* auf *d*-Glucose⁴⁾ und erhielt den Namen Kojisäure. Formal kann diese Säure aus Traubenzucker dadurch entstehen, daß 2 Mol. Wasser abgespalten werden und eine sekundäre Alkoholgruppe zur Ketogruppe oxydiert wird. Nach der von W. N. Haworth eingeführten Schreibweise ergibt sich folgendes Bild:



Haworth⁵⁾ knüpft an diesen Befund folgende prinzipielle Betrachtung: „It may therefore be suggested that a genetic relationship may explain the existence together of sugars and of pyran or pyrone nuclei in natural products. Probably it is not without significance, that the naturally occurring plant pigments such as the anthocyanins, which occur as glucosides, contain as an essential part of their structure a pyran residue, and that the hydroflavones contain the related pyron group. It is conceivable that the residue

¹⁾ B. 47, 1980 [1914].

²⁾ Helv. chim. Acta 11, 534 [1928].

³⁾ Journ. chem. Soc. London 125, 575 [1924]; siehe hier auch die ältere Literatur.

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London Abstr. 1922, I 939.

⁵⁾ Constitution of sugars, London 1929.

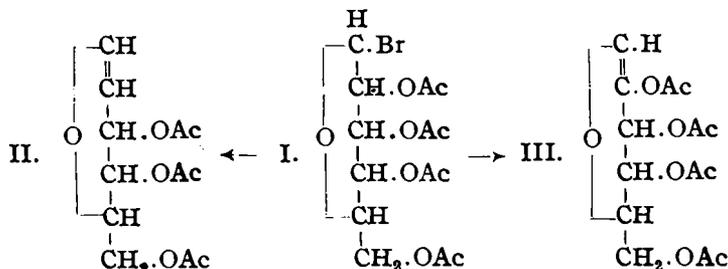
is traceable to its origin as a normal sugar, and that these colouring matters of plants are transformation products intimately in structure to the carbohydrates."

Von den verschiedenen einfachen Pyron-Derivaten, die in sehr naher Beziehung zur Kojisäure stehen, sei nur das Maltol genannt, das von Stenhouse⁶⁾ in der Lärchen-Rinde aufgefunden wurde. Nach Untersuchungen von J. Brand⁷⁾, ferner H. Kiliani und M. Bazlen⁸⁾ wurde es von Peratoner und Tamburello⁹⁾ als 2-Methyl-3-oxy- γ -pyron angesprochen. Ein isomeres „Allo-maltol“ erhielt T. Yabuta¹⁰⁾ aus der Kojisäure durch Überführung der CH_2OH -Gruppe in die Methylgruppe.

In vorliegender Arbeit ist es nun gelungen, die Kojisäure aus Traubenzucker auf rein chemischem Wege darzustellen, und, wie schon vorweggenommen sei, kann die Synthese auch von der Galaktose aus durchgeführt werden. Das synthetische Produkt ist in seinen Eigenschaften und in mehreren Derivaten mit dem natürlichen verglichen worden und hat sich als vollständig identisch mit diesem erwiesen, wie eine Übersicht weiter unten zeigen wird. Der Weg zur Kojisäure ging von ungesättigten Anhydro-zuckern¹¹⁾ aus, die von mir im Jahre 1927 aufgefunden wurden, und von denen zuerst die Rede sein muß.

II.

E. Fischer¹²⁾ hat bei dem Versuch, von der Aceto-bromglucose aus mittels Zinkstaubs und Eisessigs zum tetraacetylierten Sorbit zu gelangen, die Entdeckung gemacht, daß unter reduktiver Abspaltung von Bromwasserstoff und Essigsäure ein ungesättigtes Zucker-Derivat mit einer Äthylen-Bindung in der Kohlenstoffkette entsteht, das den Namen Glucal erhielt. Die Chemie des Glucals ist späterhin von M. Bergmann und Mitarbeitern¹³⁾ ausgebaut worden. Spaltet man aus der Aceto-bromglucose nur Bromwasserstoff ab, so erhält man einen reinen Anhydro-zucker (III) mit einer Doppelbindung, das sich vom Glucal durch den Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom unterscheidet.



Die enge Beziehung zum Glucal rechtfertigt die neue Bezeichnung: 2-Oxy-glucal¹⁴⁾. Die Verbindung entsteht durch Einwirkung von Di-

⁶⁾ A. 123, 191 [1861].

⁷⁾ B. 27, 806 [1894].

⁸⁾ B. 27, 3115 [1894].

⁹⁾ B. 36, 3407 [1903].

¹⁰⁾ l. c.

¹¹⁾ K. Maurer u. H. Mahn, B. 60, 1316 [1927].

¹²⁾ B. 47, 196 [1914].

¹³⁾ letzte Mitteil.: B. 62, 2783 [1929].

¹⁴⁾ Es wurde früher (B. 62, 332 [1929]) der Name „Glucoseen 1.2“ vorgeschlagen. Er wird nun auf Anraten von Hrn. Prof. M. Bergmann und den Herren der Beilstein-Redaktion, denen ich meinen ergebensten Dank sage, in oben angegebener Weise geändert.

äthylamin auf Aceto-bromglucose in indifferenten Lösungsmitteln und ist bereits früher beschrieben worden. Die Lage der Doppelbindung konnte durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in wäßriger Lösung bewiesen werden, wobei triacetyl-arabonsaures Kalium erhalten wurde¹⁵⁾. Das Tetraacetyl-2-oxy-glucal addiert 2 Atome Brom und nimmt auch Chlor auf. Die chlorierte Substanz und ihre Abwandlungsprodukte wurden eingehend untersucht. Durch das Verschwinden der Doppelbindung bei Anlagerung von Halogen können 4 isomere Dichloride entstehen; man erhält deshalb im allgemeinen einen Sirup, der leicht zersetzlich ist und große Tendenz zur Halogenwasserstoff-Abspaltung zeigt. Es ist bei häufiger Wiederholung dieser Addition gelegentlich geglückt, aus der chlorierten ätherischen Lösung des Aceto-2-oxy-glucals durch Abkühlen auf -20° eine größere Menge Krystalle zu gewinnen, die sehr hygroskopisch waren, Halogen enthielten und nach ihrem Verhalten als Tetraacetyl-2-oxy-glucal-Dichlorid anzusprechen waren. Sie zeigten keinen scharfen Schmelzpunkt und konnten nicht umkrystallisiert werden, da in den gebräuchlichen Lösungsmitteln rasch Zersetzung eintrat. Zur Halogen-Bestimmung diente deshalb das Rohprodukt, die Werte stimmen leidlich für das Dichlorid.

Sehr leicht erfolgt der Austausch des Chlors durch die Hydroxylgruppe. Mit Silbercarbonat und wenig Wasser in ätherischer Lösung fällt unter Kohlensäure-Entwicklung ein fein-krystalliner Niederschlag, dessen analytische Untersuchung die Gewißheit brachte, daß ein partiell acetyliertes Hydrat des Glucosons (Formel IV) entstanden ist. Dieses Hydrat, welches früher aus dem sirupösen Dichlorid erhalten wurde, ist bereits beschrieben worden¹⁵⁾. Es diente als Ausgangsmaterial für die Darstellung des γ -Pyron-Derivates; deshalb wurde zunächst versucht, seine Gewinnung vorteilhafter zu gestalten. Die Ausbeute nach der oben angegebenen Silbercarbonat-Methode ist recht gering, man erhält durchschnittlich 15% d. Th. an Hydrat. Der Wechsel des Lösungsmittels und der Temperatur änderten nichts an dem Resultat. Vereinfacht wurde das Verfahren dadurch, daß das Silbercarbonat durch Wasser ersetzt werden konnte. Man schüttelt die ätherische chlorierte Lösung des Anhydrids mit einigen Kubikzentimetern Wasser mehrere Minuten, wobei sich das Hydrat des Osons in mikroskopisch feinen Nadeln abscheidet. Man erhält auf diese Weise ein recht reines Produkt in einer Ausbeute von ungefähr 20% d. Th. Wesentlich bessere Ausbeuten eines analogen Hydrates konnten bei Anwendung von Galaktose erzielt werden.

Schon durch die Chlorierung wird das 2-Oxy-glucal in die Oxydationsstufe des Glucosons erhoben, und wenn man aus dem krystallisierten Tetraacetyl-glucoson-Hydrat die Acetylgruppen abspaltet, entsteht unter Verlust des Hydrat-Wassers das Glucoson. Der anfallende Sirup reduziert bei Raum-Temperatur Fehlingsche Lösung, gibt mit essigsauerm Phenylhydrazin bei 20° in kurzer Zeit Glucosazon, entfärbt Permanganat rasch und reagiert mit *o*-Toluyldiamin in der von E. Fischer beschriebenen Weise¹⁶⁾ unter Bildung einer gut krystallisierten Verbindung. Dieser neue Weg zur Darstellung reinen Glucosons hat eine genaue Untersuchung dieses interessanten Oxydationsproduktes angeregt, mit der wir zurzeit beschäftigt sind.

¹⁵⁾ K. Maurer, B. 62, 332 [1929].

¹⁶⁾ B. 22, 87 [1889].

III.

Die Synthese der Kojisäure (2-Oxymethyl-5-oxy- γ -pyron).

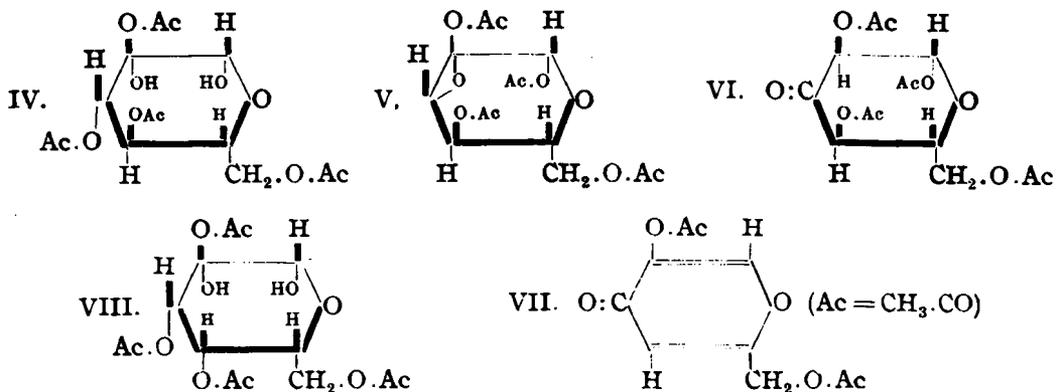
Die Behandlung des eben besprochenen, partiell acetylierten Hydrates des Glucosons mit Acetylierungsmitteln — Pyridin-Essigsäure-anhydrid bei Eiskälte oder Natriumacetat und Essigsäure-anhydrid in der Wärme — führte in jedem Falle in guter Ausbeute zu einem ausgezeichnet krystallisierten Produkt, dessen Analyse, Molekulargewichtsbestimmung und Acetyl-Zahl eine Formel $C_{10}H_{10}O_6$ errechnen ließen. Bei der Reaktion müssen also Essigsäure und Wasser abgespalten werden gemäß der Gleichung: $C_{14}H_{20}O_{11} - 2CH_3.COOH - 1H_2O = C_{10}H_{10}O_6$.

Die nächstliegende Vermutung war die Bildung neuer Doppelbindungen im Kohlenstoffskelett des Zuckers und eines neuen Sauerstoff-Ringes. Die Entfärbung von Brom machte die erste Annahme wahrscheinlich, während für die zweite keine Beweise erbracht werden konnten. Einen wichtigen Fingerzeig gab eine ungemein intensive Farbenreaktion; verseift man nämlich diese neue Verbindung mit einigen Tropfen Alkali und setzt nach Neutralisation der Lösung Eisen(III)-chlorid hinzu, so erhält man noch bei sehr großen Verdünnungen eine Rotfärbung, ähnlich der der Salicylsäure. Fehlingsche Lösung wird von der Substanz in der Wärme reduziert, ebenso ammoniakalische Silber-Lösung, auch Permanganat-Lösung wird rasch verändert. Nach sorgfältiger Reinigung des Präparates verschwindet seine optische Aktivität. Mit methylalkoholischem Ammoniak übergossen, geht die Verbindung rasch in Lösung, läßt aber schon nach 40—50 Sekunden einen voluminösen, krystallinen Niederschlag entstehen, dem nach der Analyse die Formel $C_8H_8O_5$ beizulegen ist, und liefert nach 24-stdg. Verseifung bei 0° eine Krystallmasse von der Zusammensetzung $C_6H_6O_4$. Diese läßt sich durch Umkrystallisieren schlecht reinigen, liefert aber bei Sublimation im Hochvakuum ein absolut reines Produkt. Aus den genannten Beobachtungen konnte die Formel für das Endprodukt abgeleitet werden und die gefundenen Daten mit denen des 2-[Oxy-methyl]-5-oxy- γ -pyrons (Kojisäure) verglichen werden. Nachfolgende Übersicht gibt einen Vergleich zwischen den Angaben T. Yabutas und meinem synthetischen Produkt:

	Natürl. Produkt	Synthet. Produkt
Schmelzpunkt	152°	152°
Fehlingsche Lösung	wird reduziert	wird reduziert
Brom in $CHCl_3$	„ entfärbt	„ entfärbt
Eisen (III)-chlorid	Rotfärbung 1: 200000	Rotfärbung 1: 200000
Diazobenzol-sulfonsäure	Rotfärbung	Rotfärbung
Diacetat, Schmp.	102°	102°
Dibenzoat, Schmp.	136°	136°
Monoacetat, Schmp.	—	137°
Hochvakuum	sublimierbar	sublimierbar

Die Identität beider Stoffe ist also unzweifelhaft. Wie kann nun die Synthese der Kojisäure vor sich gehen? Von den verschiedenen Möglichkeiten sei die zwangloseste Formulierung auf S. 29 wiedergegeben: IV spaltet zwischen C_2 und C_3 Essigsäure ab unter Bildung eines Äthylen-oxyd-Ringes V, der sich unter Wanderung eines Wasserstoffatoms in das Keton VI umlagert. Um das System zu stabilisieren, werden nun 2 Mol. Essigsäure unter Bildung des γ -Pyron-Ringes VII abgespalten.

Diese formale Darstellung wird dem Vorgang insofern nicht gerecht, als wahrscheinlich durch primär stattfindende Acetylierung der noch freien



Hydroxyle (IV) und dadurch bedingte Überladung des Moleküls mit Säure-Resten die Essigsäure-Abspaltung eingeleitet wird. Daß es für den Ablauf der Reaktion kein prinzipielles Hindernis ist, ob die Substituenten in *cis*- oder *trans*-Stellung in bezug auf die Ringebene zueinander stehen, zeigt das Beispiel des Galaktoson-Hydrates. Dieses (Formel VIII) ist mit dem Hydrat des Glucosons durch die Anordnung am Kohlenstoffatom 4 isomer, und trotzdem läßt es sich in einem analogen Reaktionsverlauf in die Kojisäure verwandeln.

IV.

Der Erfolg bei der Bearbeitung des 2-Oxy-glucals hat Versuche angeregt, die Methode zur Darstellung ungesättigter Anhydro-zucker auch auf andere einfache Saccharide zu übertragen. Es ist bisher nach dem oben geschilderten Verfahren gelungen, folgende Anhydride aus den entsprechenden Aceto-halogenosen in krystallisierter Form zu bereiten:

Tetraacetyl-2-oxy-glucal,	Schmp. 66°.
Tetraacetyl-2-oxy-galaktal,	Schmp. 110°.
Heptaacetyl-2-oxy-lactal,	Schmp. 167°.
Heptaacetyl-2-oxy-cellobial,	Schmp. 125°.

Das Heptaacetyl-2-oxy-cellobial ist kürzlich auch von G. Zemplén und Z. Bruckner¹⁷⁾ mittels Diäthylamins aus Aceto-bromcellobiose dargestellt worden und bringt somit eine Bestätigung für die Brauchbarkeit der Methode. Von den genannten Anhydriden ist bisher das Galaktose-Derivat eingehend untersucht worden, worüber später berichtet werden soll.

Beschreibung der Versuche.

Neue Anhydro-zucker.

Die Darstellung der ungesättigten Anhydro-zucker erfolgt durch Lösen von 1 Mol. der entsprechenden Aceto-halogenose in Benzol oder Chloroform, Zusatz von 1½ Mol. Diäthylamin und Stehenlassen des Gemisches bei Raum-Temperatur. Die Vorschrift für die Bereitung des Tetra-

¹⁷⁾ B. 61, 2481 [1928].

acetyl-2-oxy-glucals bzw. -galaktals ist früher gegeben worden¹¹⁾. Neu dargestellt wurden:

Heptaacetyl-2-oxy-lactal.

5 g Aceto-bromlactose werden in 20 ccm Chloroform gelöst, 1.6 g Diäthylamin zugesetzt und das Gemisch 32 Stdn. sich selbst überlassen. Dann wird mit 25 ccm Chloroform verdünnt, 6-mal mit Wasser gewaschen und die Chloroform-Lösung nach Trocknen mit Calciumchlorid im Vakuum eingedampft. Der Sirup wird in heißem Alkohol aufgenommen; nach 24 Stdn., rascher nach Impfen, scheiden sich derbe Krystalle ab. Ausbeute: 1.8 g = 44% d. Th. Nach 3-maligem Umkrystallisieren bleibt der Schmp. 166 bis 167°. Aus der Mutterlauge läßt sich noch eine unreine Fraktion gewinnen.

3.490 mg Sbst.: 6.422 mg CO₂, 1.766 mg H₂O.

C₂₆H₄₈O₁₇ (618.3). Ber. C 50.47, H 5.54. Gef. C 50.18, H 5.64.

Zur Drehungs-Bestimmung diente eine Chloroform-Lösung.

$$[\alpha]_D^{21} = -0.37^0 \times 100/0.0542 \times 2 \times 20 = -17.07^0.$$

Die Substanz entfärbt Brom in Chloroform-Lösung sofort, ebenso Permanganat-Lösung, reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze und ist gegen Alkali, sowie gegen Säuren recht empfindlich. Sie löst sich in Chloroform, heißem Benzol und Alkohol, ebenso in Essigester gut, mäßig in Äther und heißem Wasser und ist schwerlöslich in kaltem Wasser und in Petroläther.

Heptaacetyl-oxy-cellobial

wurde nach derselben Vorschrift wie das Lactose-Derivat dargestellt. 16 g Aceto-bromcellobiose lieferten 6.2 g Anhydrid = 58% der theoretischen Ausbeute. Der Schmelzpunkt, nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol, blieb 125°.

3.282 mg Sbst.: 6.068 mg CO₂, 1.710 mg H₂O.

C₂₆H₄₈O₁₇ (618.3). Ber. C 50.47, H 5.54. Gef. C 50.42, H 5.83.

Die Drehung in Chloroform betrug:

$$[\alpha]_D^{20} = -0.46^0 \times 100/0.1082 \times 2 \times 10 = -21.47^0.$$

Die Löslichkeit und die Eigenschaften dieses Produktes decken sich mit denen des Lactose-Derivates. Bemerkenswert ist, daß beide Anhydride mit Phenyl-hydrazin kein Osazon liefern. Das Tetraacetyl-2-oxy-glucal bildet unter Abspaltung der Acetylgruppen Glucosazon, woraus geschlossen wurde, daß die Verseifung der Estergruppen am ungesättigten Molekül viel leichter vor sich geht, als am gesättigten. Diese Verhältnisse übertragen sich aber anscheinend nicht auf den zweiten Zuckerrest des Disaccharides; deshalb bleibt die Osazon-Bildung aus oder führt wenigstens zu keinem krystallisierten Stoff, da der gesättigte Teil des Disaccharides nicht entacetyliert ist.

Zu den folgenden Versuchen wurde das Tetraacetyl 2-oxy-glucal benutzt.

Darstellung des Tetraacetyl-2-oxy-glucal-Dichlorides.

5 g reines Tetraacetyl-2-oxy-glucal werden in 100 ccm über Natrium getrocknetem Äther gelöst und unter Eiskühlung trocknes Chlorgas eingeleitet. Man unterbricht, sobald die Lösung die Farbe des Chlors anzunehmen beginnt und dampft im Vakuum ein. Der Sirup wird in 75 ccm

Äther gelöst und in eine Kältemischung gebracht. Es gelingt hierdurch gelegentlich, das Chlor-Additionsprodukt zur Krystallisation zu bringen. Man saugt ab, wäscht gut mit Äther nach und trocknet über Natronkalk. Die Substanz ist halogen-haltig, äußerst hygroskopisch und zersetzt sich an der Luft in kurzer Zeit vollständig unter Abgabe von Salzsäure und Bildung eines braunen Sirups. Trotz ihres einheitlichen Aussehens besitzt die Verbindung keinen scharfen Schmelzpunkt: Sie beginnt bei 46° zu sintern und ist bei 70° flüssig; bei weiterer Temperatur-Steigerung verfärbt sie sich unter Gasentwicklung. Sie löst sich leicht in Chloroform und Alkohol, läßt sich aber aus keinem Lösungsmittel umkrystallisieren, sondern verändert sich.

Zur Analyse wurde das getrocknete Rohprodukt verwendet.

0.2012, 0.1796 g Sbst.: 0.1204, 0.1046 g AgCl.

Ber. Cl 14.04. Gef. Cl 14.80, 14.14.

$$[\alpha]_D^{20} = +2.75^{\circ} \times 100/0.2831 \times 10 \times 2 = +48.57^{\circ} \text{ (in Chloroform),}$$

$$\text{nach 120 Min.:} = +2.94^{\circ} \times 100/0.283 \times 10 \times 2 = +43.98^{\circ}.$$

Die Drehungs-Änderung konnte nicht weiter verfolgt werden, da die Lösung durch Zersetzungsprodukte undurchsichtig wurde.

2.3.4.6-Tetraacetyl-glucoson-Hydrat.

1 g des krystallisierten Tetraacetyl-2-oxy-glucal-Dichlorides wird in 50 ccm Äther mit 2 g Silbercarbonat und einigen Tropfen Wasser 3 Std. auf der Maschine geschüttelt, von den Silbersalzen abfiltriert und der Äther verdampft. Da er keinen Rückstand hinterläßt, werden die Silbersalze mit Chloroform extrahiert und die Lösung zur Trockne gebracht. Es bleibt ein weißer, krystalliner Niederschlag zurück, der in wenig Chloroform gelöst und mit Äther ausgefällt wird. Ausbeute: 0.7 g = 90% d. Th. Schmp. 112° . Die Substanz ist halogen-frei und hat stark reduzierende Eigenschaften. Fehlingsche Lösung, ammoniakalische Silber-Lösung und Permanganat werden bei 18° rasch reduziert, während Bromwasser nicht entfärbt wird. Mit verd. Natronlauge tritt in wenigen Minuten Gelbfärbung ein, während Kochen mit verd. Säure die Farbe der Lösung nicht zu ändern vermag.

4.326 mg Sbst.: 7.319 mg CO_2 , 2.218 mg H_2O .

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$ (364.23). Ber. C 46.15, H 5.53. Gef. C 46.14, H 5.73.

0.0834 g werden zu 5 ccm 20-proz. Alkohol gelöst und im 2-dm-Rohr die Drehung bestimmt.

Zeit in Stunden	$[\alpha]_D^{21} =$	20	+39.99°
0	+14.69°	72	+50.36°
6	+28.78°	96	+53.66°

Diese Daten beweisen, daß die aus dem Dichlorid gewonnene Substanz mit dem früher beschriebenen Hydrat des Glucosons identisch ist. Damit ist auch die Existenz des Dichlorids sichergestellt.

Gelingt die Krystallisation des Dichlorids nicht, so führt folgende Darstellungsweise zum Tetraacetyl-glucoson-Hydrat: 5 g Tetraacetyl-2-oxy-glucal werden in 100 ccm trockenem Äther gelöst, chloriert, wie oben angegeben, zum Sirup verdampft, 2-mal mit wenig Äther abgedampft und in 75 ccm Äther gelöst. Man setzt der Lösung unter lebhaftem Umschwenken 3—5 ccm Wasser zu und schüttelt so lange, bis die milchige Trübung sich in einen flockigen Niederschlag verwandelt. Man prüft durch Zusatz von

wenig Wasser, ob sich keine Fällung mehr bildet und filtriert rasch ab. Mit trockenem Äther wird nachgewaschen und die Substanz über Natronkalk getrocknet. Ausbeute: 1 g = 19% d. Th. Schmp. 126°. Krystallisiert man aus absol. Alkohol um, so sinkt der Schmp. auf 112°. Aus Methanol krystallisiert die Substanz mit dem Schmp. 118°. Setzt man das Umkrystallisieren fort, so wandert der Schmelzpunkt in den angegebenen Grenzen. Die vergleichende Drehungs-Bestimmung beweist, daß keine stereoisomeren Hydrate vorliegen.

	Präparat I: Schmp. 126°	II: Schmp. 112°	III: Schmp. 118° ¹⁵⁾
	0.0450 g in 5 ccm	0.0622 g in 5 ccm	0.1056 g in 5 ccm
Anfangswert:	= +16.08°	= +14.02°	= + 14.20°
Endwert:	= +51.04°	= +54.52°	= + 54.45°

Beobachtet wurde im 2-dm-Rohr bei $t = 21^\circ$; Lösungsmittel 40-proz. Alkohol.

Verseifung des Hydrates.

0.2915 g Subst. werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit $n/_{10}$ -Natronlauge unter Zusatz von Phenol-phthalein titriert. Es werden 32.5 ccm $n/_{10}$ -Natronlauge nach 20-stdg. Stehen verbraucht; berechnet sind für 4 Acetylgruppen 32 ccm $n/_{10}$ -Natronlauge. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und mit Phenyl-hydrazin-Essigsäure versetzt, worauf nach wenigen Minuten bei Raum-Temperatur Glucosazon ausfällt. Aus Alkohol umkrystallisiert, schmilzt es bei 213°.

2 g Tetraacetyl-glucoson-Hydrat werden mit methylalkoholischem Ammoniak verseift, im Vakuum zur Trockne gebracht und der Sirup, der in der Kälte Fehlingsche Lösung kräftig reduziert, mit einer wäßrigen Lösung von *o*-Toluylen-diamin 30 Min. im Wasserbade erhitzt. Nach einigen Stunden Stehen wird vom Niederschlag abgesaugt und dieser mit Tierkohle aus Wasser umgelöst. Die reinen Krystalle schmelzen bei 180° zu einer braunen Masse, die sich bei 184° unter Gasentwicklung zersetzt.

Darstellung der Kojisäure.

Diacetyl-kojisäure, $C_{10}H_{10}O_6$: 3 g 2.3.4.6-Tetraacetyl-glucoson-Hydrat werden mit einem Gemisch von 10 ccm Pyridin und 10 ccm Essigsäure-anhydrid übergossen und 20 Stdn. im Eisschrank aufbewahrt. Die Lösung nimmt dabei eine rotbraune Farbe an. Bei 40° wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand 2-mal mit absol. Alkohol abgedampft, wobei er erstarrt. Nach Anschlämmen mit wenig eiskaltem Alkohol wird filtriert und mit wenig Alkohol nachgewaschen. Das schon recht reine Produkt wird aus Alkohol umkrystallisiert und besitzt den Schmp. 102°. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge beträgt die Ausbeute 1.7 g = 91% d. Th. Um ein optisch reines Material zu erhalten, wurde noch 4-mal aus Alkohol umkrystallisiert. Dieses wurde auch zur Analyse benutzt.

3.438 mg Sbst.: 6.709 mg CO_2 , 1.463 mg H_2O . — 3.320 mg Sbst.: 6.438 mg CO_2 , 1.401 mg H_2O . —

$C_{10}H_{10}O_6$ (226.13). Ber. C 53.10, H 4.46, Mol.-Gew. 226.13
Gef. „ 53.22, 52.90, „ 4.76, 4.72, „ 225, 224.7.

0.1210 g Sbst. in 11.4752 g Benzol: $\Delta = 0.235^\circ$. — 0.1042 g Sbst. in 11.4088 g Benzol: $\Delta = 0.197^\circ$.

Acetyl-Bestimmung nach K. Freudenberg: 0.3654 g Sbst. verbrauchen 0.1336 g NaOH, ber. 0.1293 g NaOH.

Die Substanz ist löslich in Chloroform und Essigester, mäßig löslich in Benzol und Alkohol und schwer löslich in kaltem Wasser, Äther und Petroläther. Fehlingsche Lösung wird in der Hitze reduziert, Permanganat-Lösung schon in der Kälte verändert und Brom in Chloroform entfärbt. Die Brom-Aufnahme ist aber nicht annähernd quantitativ, wenn man zwei Doppelbindungen in Rechnung setzt; beim Erwärmen der Lösung erscheint die Brom-Farbe wieder, um beim Abkühlen wieder zu verschwinden. Dieses Verhalten ist auch beim Maltol⁶⁾ beobachtet worden und ist für Pyron-Derivate charakteristisch.

Monoacetyl-kojisäure, $C_8H_8O_5$: 1 g Diacetyl-kojisäure wird mit 10 ccm methylalkohol. Ammoniak übergossen, wobei sofort Lösung eintritt. Nach 40—50 Sek. bildet sich ein voluminöser Krystallbrei, von dem sofort abgesaugt wird. Das Filtrat wird 20 Stdn. in Eis belassen. Der Niederschlag (0.5 g = 61% d. Th.) kann aus heißem Wasser umkrystallisiert werden, ebenso aus Benzol oder Alkohol. Es bilden sich dabei lange, stumpfe Nadeln vom Schmp. 136°. In wäßriger Lösung reduziert die Substanz Fehlingsche Lösung und Permanganat und gibt mit Eisen(III)-chlorid eine tief dunkelrote Färbung. Letztere Reaktion zeigt an, daß die Acetylgruppe vom Phenol-Hydroxyl abgespalten worden ist, denn sonst könnte die Farbenreaktion nicht eintreten.

3.396, 3.869 mg Subst. (über P_2O_5 getrockn.): 6.504, 7.339 mg CO_2 , 1.420, 1.480 mg H_2O .

$C_8H_8O_5$ (184,1). Ber. C 52.17, H 4.38. Gef. C 52.23, 52.13, H 4.68, 4.30.

Kojisäure, $C_8H_8O_4$: Übergießt man die eben besprochene Monoacetyl-kojisäure mit methylalkoholischem Ammoniak, so geht sie im Laufe einer Stunde in Lösung, und nach 24 Stdn. ist die Kojisäure auskrystallisiert. Zur Darstellung wurden 2 g des Diacetates 24 Stdn. in der angegebenen Weise verseift und 1.2 g = 90% d. Th. des 2-[Oxy-methyl]-5-oxy- γ -pyrons erhalten. Durch Umkrystallisieren aus Wasser, Methanol oder Äthylalkohol wird der Reinheitsgrad des Präparates nicht verbessert. Deshalb wurde im Hochvakuum sublimiert; p = 0.04 mm, Badtemperatur 150—200°. Die schneeweißen Krystalle haben den Schmp. 152°.

3.490 mg Subst.: 6.494 mg CO_2 , 1.350 mg H_2O .

$C_8H_8O_4$ (142). Ber. C 50.69, H 4.25. Gef. C 50.75, H 4.33.

Die wäßrige Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid und mit Diazobenzol-sulfonsäure eine intensive Rotfärbung.

Setzt man Kupfersulfat zu, so fällt das schwerlösliche Kupfersalz aus. Es wird abgesaugt, gut gewaschen und getrocknet.

$(C_8H_8O_4)_2Cu$. 0.0904 g Subst.: 0.0200 g CuO. Ber. 0.0209 g CuO.

Die Dibenzoylverbindung wurde auf folgende Weise dargestellt: 0.2 g Kojisäure werden mit 0.3 g Benzoylchlorid in 3 ccm Chloroform und 5 ccm Pyridin 16 Stdn. bei Raum-Temperatur belassen und dann mit Wasser versetzt. Mit Chloroform wird mehrere Male ausgeschüttelt, die Chloroform-Lösung wiederholt mit dünner Alkalilauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wird aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 136°.

3.780 mg Subst.: 9.476 mg CO_2 , 1.418 mg H_2O .

$C_{20}H_{14}O_6$. Ber. C 68.56, H 4.03. Gef. C 68.37, H 4.20.

Die Reacetylierung der Kojisäure führt wieder zu dem Diacetat mit dem Schmp. 102⁰.

Um zu zeigen, daß zur Bildung des Pyron-Ringes die durch die Acetylgruppen fixierte Hydrat-Form des Osons unerlässlich ist, wurde folgender Versuch ausgeführt: 5 g Tetraacetyl-glucoson-Hydrat werden mit 25 ccm methylalkoholischem Ammoniak 20 Stdn. bei 0⁰ verseift, im Vakuum zur Trockne gebracht und der hellbraune Sirup mit 25 ccm Pyridin-Essigsäure-anhydrid in der Eiskälte acetyliert. Nach 20 Stdn. wird unter vermindertem Druck eingedampft, mit Alkohol 2-mal abgedampft und der braune Rückstand in heißem Alkohol aufgenommen. Nach 24 Stdn. wird der krystalline Niederschlag abfiltriert und noch mehrere Male umkrystallisiert. Schmp. 209⁰.

Es sind Versuche im Gange, aus dem nach E. Fischer dargestellten Glucoson acetylierte Derivate herzustellen, um ein Vergleichsobjekt zu schaffen. Da für die vorliegende Substanz noch keine Strukturformel angegeben werden kann — die analytischen Daten sprechen nicht für ein einfach acetyliertes Glucoson —, muß auch in diesem Falle mit einem komplizierteren Reaktionsverlauf gerechnet werden.

2. A. Skita und F. Keil: *N*-Alkylierung sekundärer Amine; diastereomere Amino-alkohole (Basenbildung aus Carbonylverbindungen, V. Mittel.)¹⁾.

(Eingegangen am 4. November 1929.)

Wie wir kürzlich²⁾ mitgeteilt haben, spielt bei der Tertiärmachung sekundärer Amine durch Carbonylverbindungen bei gleichzeitiger katalytischer Reduktion die Natur des sekundären Amins eine entscheidende Rolle. Um die Reichweite dieser „*N*-Alkylierungs-Methode“ festzustellen, wurde zunächst ein höhermolekulares sekundäres Amin, das *N*-Äthylisoamylamin, als „Standardbase“ gemeinsam mit Aldehyden — vom Formaldehyd bis zum Isovaleraldehyd — unter Verwendung von kolloidem Platin katalytisch reduziert.

Es zeigte sich, daß bis einschließlich Butyraldehyd hierbei tertiäre Amine gebildet werden. In besonders guter Ausbeute gelang die *N*-Methylierung des sekundären Amins mit Formaldehyd und die *N*-Propylierung mit Propionaldehyd. Aber auch Butyraldehyd gab, gemeinsam mit *N*-Äthylisoamylamin reduziert, noch in befriedigender Ausbeute *N*-Äthyl-*N*-butylisoamylamin; noch etwas besser waren allerdings die Ausbeuten bei Verwendung von Acetaldehyd bei der Darstellung von *N*-Diäthylisoamylamin. In den meisten Fällen hat es sich zur Erzielung der günstigsten Ausbeuten an tertiärem Amin als nützlich herausgestellt, einen Überschuß an Carbonylverbindung zu verwenden.

Neben diesen tertiären Aminen wurden als Nebenprodukte auch höhersiedende Basen in verschiedenen Mengen isoliert, welche noch 1 Atom

¹⁾ Die 3 ersten Mitteilungen sind in diesen Berichten, B. 61, 1452 und 1682 [1928] und B. 62, 1142 [1929], die 4. Mitteilung in der Festschrift zu R. Wegscheiders 70. Geburtstag im Oktober d. J. in den Wiener Monatsheften 53/54, 753 [1929], publiziert worden.

²⁾ B. 62, 1145 [1929].