

127. Percy Brigl und Hans Grüner: Zur Konstitution des Dibenzoyl-mannits von Einhorn und Hollandt.

[Aus d. Chem. Institut d. Landwirtschaftl. Hochschule Hohenheim.]

(Eingegangen am 7. März 1932.)

Durch Benzoylierung bei Gegenwart von Borsäure gelingt es, wie an anderer Stelle genauer geschildert wird¹⁾, in Kohlenhydrate einzelne Benzoylgruppen einzuführen. Glucose ergibt eine Dibenzoyl-glucose, das Äthylmercaptal der Glucose ein Monobenzoat und Mannit einen Dibenzoyl-mannit, identisch mit einem Produkt, das Einhorn und Hollandt²⁾ zuerst erhalten haben. Letzteres ist neuerdings von Ohle und Mitarbeitern³⁾ einer ausführlichen Untersuchung unterzogen und als 2.3- bzw. 4.5-Dibenzoylmannit erklärt worden. Der Schluß von Ohle baut sich einmal auf Überlegung auf über die verschiedene Reaktionsfähigkeit der unbesetzten Hydroxyle im Benzoat, vor allem aber auf dem Ergebnis der Oxydation mit Kaliumpermanganat. Hierbei entsteht eine optisch inaktive, benzoylierte Säure, die nach Ohle Dibenzoyl-mesoweinsäure sein sollte. Dieselbe Säure erhielten auch wir aus unserer Dibenzoyl-glucose. Beide Benzoate müßten also die Benzoyle in Nachbarstellung tragen. Schon beim Mannit klingt der Schluß, so gut er auch von Ohle gestützt erscheint, nicht gerade wahrscheinlich. Es ist schwer verständlich, warum unter den vier sekundären Alkoholgruppen des Mannits zwei stärker reaktionsfähig sein sollen, als die beiden endständigen primären Alkoholgruppen. Bei dem Glucose-Derivat sollte durch eine Oxydation eine aktive Weinsäure entstehen. Außerdem ließ sich durch Synthese der in Frage kommenden Glucose-Derivate einwandfrei zeigen, daß die beiden Benzoyle nicht nebeneinander sitzen. Diese Unstimmigkeiten führten dazu, die angebliche Dibenzoyl-weinsäure näher zu untersuchen, und es ließ sich zeigen, daß man es mit Benzoyl-glykolsäure, $C_8H_5.CO.O.CH_2.CO_2H$, zu tun hat, deren Zusammensetzung $C_9H_8O_4$ von der der Dibenzoyl-weinsäure $C_{18}H_{14}O_8$ prozentisch nicht sehr verschieden ist, da bis auf einen Mehrgehalt von einem Wasserstoff das Molekulargewicht halbiert ist.

Der Beweis, daß es sich bei dem Oxydationsprodukt um Benzoyl-glykolsäure handelte, ließ sich auf doppeltem Wege führen: Verseift man das Benzoylprodukt, so erhält man bei richtiger Arbeitsweise krystallisierte Glykolsäure, die mit einer Weinsäure in Löslichkeits-Verhältnissen und Schmelzpunkt gar nicht zu verwechseln ist. Ohle hat diese Verseifung auch schon durchgeführt, ist aber anscheinend beim Kaliumsalz stehen geblieben; die Isolierung der freien Säure hat er entweder nicht versucht, oder er hat nur ein Öl in Händen gehabt, was bei Glykolsäure ja leicht vorkommt. Auch die Löslichkeit der Salze entspricht der der Salze von Glykolsäure und, entgegen einer Behauptung von Ohle, nicht der der Meso-weinsäure. Als zweiten unabhängigen Beweis führten wir die Synthese aller in Frage kommenden Benzoylprodukte durch. Das Benzoat des *d*-Weinsäure-anhydrids und die dazu gehörige Säure hat schon Pictet⁴⁾ erhalten. Nach dem gleichen Ver-

¹⁾ Doktor-Dissertation von H. Grüner, Stuttgart 1931.

²⁾ A. 301, 95 [1898].

³⁾ H. Ohle, H. Erlbach, H. Hepp u. G. Toussaint, B. 62, 2982 [1929].

⁴⁾ Jahresber. Fortschr. Chem. 1882, 855.

fahren war das Anhydrid der Dibenzoyl-traubensäure und die Säure selber aufzubauen; bei der Meso-weinsäure war nur das Anhydrid des Dibenzoats zugänglich. Es gelang jedoch ohne Schwierigkeiten, die Säure, die bei der Oxydation des Dibenzoyl-mannits und der Dibenzoyl-glucose gefaßt wurde, in ihr Anhydrid zu verwandeln. Synthetische Produkte und Oxydationsprodukt waren einwandfrei voneinander verschieden. Die Herstellung der noch in Frage kommenden Benzoyl-glykolsäure gelang nach dem alten Verfahren von Sokoloff und Strecker⁵⁾ durch Einwirkung von Stickoxyden auf Hippursäure, wobei anscheinend ein Nitrosamin $C_6H_5 \cdot CO \cdot N(NO) \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ Zwischenprodukt ist, das elementaren Stickstoff abgibt. Analoge Umwandlungen von Nitroso-aminen hat schon v. Pechmann⁶⁾ beschrieben. Diese Benzoyl-glykolsäure und ihr Anhydrid waren identisch mit dem Oxydationsprodukt und dessen Anhydrid.

Die folgende Übersicht zeigt dies deutlicher:

Dibenzoyl-traubensäure	Schmp. 112—113°	Anhydrid Schmp. 182°
Dibenzoyl-mesoweinsäure	—	„ 207—208°
Benzoyl-glykolsäure	„ 112°	„ 126°
Oxydationsprodukt	„ 112°	„ 125—126°

Eine Mischung des Oxydationsproduktes mit Benzoyl-glykolsäure und dem entsprechenden Anhydrid gibt keine Schmelzpunkts-Depression, während das Oxydationsprodukt, mit Dibenzoyl-traubensäure vermischt, schon bei 81—84° schmilzt.

Mit dieser Feststellung sind die von Ohle gezogenen Schlüsse über den Bau des Dibenzoyl-mannits hinfällig. Auf keinen Fall können die beiden Benzoylgruppen in Nachbarstellung zueinander stehen. Die wahrscheinlichste Lösung ist die, daß die Benzoyle die beiden primären Alkoholgruppen besetzt haben, was ja, wie oben schon angedeutet ist, auch das bei weitem am leichtesten Verständliche ist. Die in zweiter Linie mögliche Annahme der Besetzung der Hydroxyle etwa an den beiden Kohlenstoffen 2 und 5 durch das Benzoyl würde voraussetzen, daß das erste Oxydationsprodukt eine Benzoyl-tartronsäure wäre, die unter den sehr milden Bedingungen der Oxydation und der Isolierung schon Kohlendioxyd verlieren müßte. Diese Annahme klingt so gezwungen, daß als der bei weitem wahrscheinlichste Ausdruck der Konstitution die 1.6-Stellung der Benzoyle angesehen werden kann. Hierzu stimmt, daß der Körper nicht mit Tritylchlorid, dem Reagens auf freie primäre Alkoholgruppen, sich umsetzt. Weiter wird durch Borsäure auch im Falle der Glucose und beim Äthylmercaptal der Glucose das eine Benzoyl in die 6-Stellung dirigiert, wie durch Synthese beweisbar ist. Die primären Alkoholgruppen werden bevorzugt benzoyliert.

Beschreibung der Versuche.

Benzoylierung von Mannit zum Dibenzoyl-mannit.

Die von Ohle angegebene Darstellungsmethode konnte vereinfacht werden: Zu der heißen Lösung von 50 g Mannit in 150 g Pyridin werden die berechneten 2 Mole Benzoylchlorid (77 g) zugegeben, wobei die Temperatur der Lösung erheblich ansteigt. Nach 6-stdg. Stehen gießt man in

⁵⁾ Sokoloff u. Strecker, A. 80, 24 [1851].

⁶⁾ v. Pechmann, B. 31, 2644 [1898].

5-proz. Schwefelsäure. Es entsteht ein krystallinisches Produkt, das nach sorgfältigem Verreiben mit Wasser scharf abgesaugt und luft-trocken aus Alkohol umkrystallisiert wird. Man erhält so den Dibenzoyl-mannit in Nadeln vom Schmp. 182°. Ausbeute 88 g, ber. 107 g.

Verseifung mit Natriumäthylat: 0.2550 g Sbst. verbr. 13.2 ccm $n/10$ -NaOH.
 $C_{20}H_{22}O_8$ (390.2). Ber. $C_8H_5.CO$ 53.8. Gef. $C_8H_5.CO$ 54.3.

$$[\alpha]_D^{20} = (+1.1^0 \times 10) : (2 \times 0.3459) = +15.9^0 \text{ (Pyridin).}$$

Der Misch-Schmp. mit dem aus dem Mannit bei Gegenwart von Bor-säure erhaltenen Dibenzoyl-mannit ist 182–183°, die Körper sind identisch.

Oxydation des Dibenzoyl-mannits: Sie wurde genau nach den Angaben Ohles durchgeführt; die dort erhaltenen Ausbeuten wurden ebenfalls erzielt. Die Darstellung der freien Säure aus den Kaliumsalzen der Oxydation ist einfach; sie wird aus der wäßrigen Lösung der Kaliumsalze durch Ansäuern mit Salzsäure sofort krystallinisch erhalten. Nach dem Umlösen der durch öfteres Umfällen aus Äther mit Petroläther erhaltenen Krystalle aus Ligroin wurde eine Säure vom Schmp. 112° und den von Ohle beschriebenen Eigenschaften erhalten. Der Misch-Schmp. dieser Säure mit der aus Dibenzoyl-glucose erhaltenen zeigte keine Depression.

Aus dem Kaliumsalz dieser Säure wurde nach Ohle das Kaliumsalz der entbenzoylierten Säure erhalten. Daraus wurde dann ebenfalls das Calciumsalz dargestellt. Hierbei fiel die verhältnismäßig große Löslichkeit in Wasser auf (1 Tl. in 60 Tln. Wasser bei 21°). Nach Schulze⁷⁾ löst sich von glykolsaurem Calcium 1 Tl. in 80 Tln. Wasser bei 17°, während das Calciumsalz der Meso-weinsäure nach der Literatur⁸⁾ eine Löslichkeit von 1 Tl. in 600 Tln. siedendem Wassers besitzt.

Zur Darstellung der freien Glykolsäure wurde aus dem Calciumsalz durch Fällen mit Bleiacetat das Bleisalz dargestellt. Die schon beim Calciumsalz beobachtete verhältnismäßig große Löslichkeit in Wasser war auch beim Bleisalz zu bemerken.

$\begin{array}{c} CO.O \\ | \\ H_3C-O-Pb \end{array}$ 0.1452 g Bleisalz : 0.1555 g $PbSO_4$ = 73.2 % Pb. Das Bleisalz ist wahrscheinlich ein Salz von nebenstehender Formel, das 73.68 % Pb enthält. Aus reiner Glykolsäure wurde auf dem Wege über das Kaliumsalz dasselbe eigenartige Pb-Salz erhalten. 0.0534 g Bleiglykolat: 0.0572 g $PbSO_4$ = 73.18 % Pb.

Zur Darstellung der freien Säure wurde das Bleisalz in wäßriger Suspension mit Schwefelwasserstoff zerlegt, die Lösung vom Bleisulfid abfiltriert und auf dem Wasserbade zum Sirup eingedampft. Beim Stehen im Exsiccator über Schwefelsäure krystallisiert der Sirup in glänzenden Blättchen, die sich durch den Schmp. 80° und die Löslichkeit in Äther, sowie durch den Misch-Schmp. mit reiner Glykolsäure als diese erwiesen.

Das Oxydationsprodukt aus Dibenzoyl-mannit bzw. Dibenzoyl-glucose ist somit Benzoyl-glykolsäure.

Dibenzoyl-traubensäure.

Verwendet wurde zur Benzoylierung die nach Holleman⁹⁾ dargestellte Traubensäure + 1 H_2O vom Schmp. 205–206°. 1 Mol dieser Traubensäure wurde mit 4 Molen Benzoylchlorid solange bei 100° gehalten, bis die Entwicklung der Salzsäure aufhörte (ca. 10 Stdn.). Das Reaktionsprodukt wurde

⁷⁾ Schulze, Jahresber. Chem. 1862, 284.

⁸⁾ Kekulé u. Anschütz, B. 14, 716 [1881].

⁹⁾ Holleman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 17, 83 [1898].

mit Äther sorgfältig gewaschen, die zurückbleibenden Krystalle schmolzen bei 182°. Sie sind gut löslich in Aceton und heißem Chloroform, wenig in Alkoholen, sehr wenig in Äther und Benzol.

0.1541 g Sbst.: 0.3585 g CO₂, 0.0494 g H₂O.

C₁₈H₁₂O₇ (340.2). Ber. C 63.51, H 3.56. Gef. C 63.45, H 3.60.

Ganz entsprechend wie bei der *d*-Weinsäure wurde hier das Dibenzoyl-traubensäure-anhydrid gebildet. Dieses Anhydrid geht beim Kochen mit Wasser in die Dibenzoyl-traubensäure über. Man erhält sie so in schönen Prismen, die luft-trocken bei 112—113° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Alkoholen, Aceton, Essigester, gut in Äther, wenig in Chloroform, Benzol, Petroläther.

0.1537 g Sbst.: 0.3376 g CO₂, 0.0566 g H₂O.

C₁₈H₁₄O₈ (358.1). Ber. C 60.32, H 3.94. Gef. C 59.9, H 4.12.

Der Misch-Schmp. dieser Säure mit der Säure aus dem Oxydationsprodukt des Dibenzoyl-mannits zeigte deutlich die Verschiedenheit beider Körper: das Gemisch schmolz bei 81—84°.

Benzoylierung der Meso-weinsäure.

Die zur Benzoylierung nötige Meso-weinsäure wurde nach der Vorschrift von Winther¹⁰⁾ in guter Ausbeute erhalten. Schmp. 140°. 1 Mol der Meso-weinsäure wurde mit 4 Molen Benzoylchlorid ebenfalls solange bei 100° gehalten, bis die Salzsäure-Entwicklung aufhörte. Das Reaktionsprodukt, das sich etwas dunkel gefärbt hatte, wurde durch Waschen mit Äther rein weiß erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser bildete die Substanz schöne, glänzende Blättchen vom Schmp. 207—208°. Sie sind gut löslich in Alkohol und Aceton, wenig in Äther, Chloroform, Benzol, sehr wenig in Petroläther.

0.1343 g Sbst.: 0.3112 g CO₂, 0.0433 g H₂O.

C₁₈H₁₂O₇ (340.1). Ber. C 63.51, H 3.56. Gef. C 63.20, H 3.61.

Es lag also das Dibenzoyl-meso-weinsäure-anhydrid vor.

Die Versuche, aus diesem Anhydrid die Säure darzustellen, waren erfolglos. Das Anhydrid blieb entweder unverändert oder wurde in Meso-weinsäure und Benzoesäure gespalten.

Anhydrid der bei der Oxydation des Dibenzoyl-mannits erhaltenen Benzoyl-glykolsäure.

4 g der Säure werden mit 10 ccm Essigsäure-anhydrid bei 165° abgedampft. Der Rückstand ist krystallinisch, ziemlich dunkel gefärbt und in Äther schwer löslich. Er wird zuerst durch Waschen mit Äther von etwa abgespaltener Benzoesäure und noch unveränderter Säure befreit; dann wird in Aceton gelöst, mit Tierkohle entfärbt, die Lösung filtriert, etwas eingeeengt und mit Petroläther gefällt. Man erhält so lange, seiden-glänzende Nadeln, die nach weiterem 2-maligen Umfällen aus Aceton + Petroläther den Schmp. 125—126° zeigen. Sie sind leicht löslich in Chloro-

¹⁰⁾ Winther, Ztschr. physikal. Chem. 56, 507 [1906].

form, Aceton, Benzol und Essigester, nur in der Hitze gut in Alkoholen, wenig in Äther, kaum in Petroläther und Ligroin.

0.1201 g Sbst.: 0.2790 g CO₂, 0.0444 g H₂O.

C₁₈H₁₂O₇ (Dibenzoyl-mesoweinsäure-anhydrid) (340.1). Ber. C 63.51, H 3.56.

C₁₈H₁₄O₇ (Benzoyl-glykolsäure-anhydrid) (342.1). Ber. C 63.14, H 4.12.

Gef. C 63.36, H 4.14.

Das so erhaltene Anhydrid ist nicht identisch mit dem Anhydrid der Benzoyl-mesoweinsäure oder -traubensäure. Es läßt sich durch einfaches Kochen mit Wasser wieder in die ursprüngliche Säure zurückverwandeln. Schmp. der aus Wasser erhaltenen Nadeln 112°.

Benzoyl-glykolsäure aus Hippursäure.

Die Benzoylierung der Glykolsäure gelang nicht auf direktem Wege. Deshalb mußte auf die alte, in der Literatur angegebene Darstellungsmethode von Sokoloff und Strecker (a. a. O.) zurückgegriffen werden, nach welcher die Benzoyl-glykolsäure aus Hippursäure mit salpetriger Säure dargestellt wird. Man erhält auf diese Weise zunächst ein Gemisch von Hippursäure, Nitrosamin der Hippursäure, Benzoyl-glykolsäure und Benzoesäure, das obige Autoren durch ein umständliches Verfahren trennten. Die reine Benzoyl-glykolsäure ist aber aus dem Gemisch leicht durch Auskochen mit viel Ligroin zu erhalten, in dem Hippursäure nicht, Benzoesäure gut und die Benzoyl-glykolsäure nur in der Hitze löslich ist. Die auf diese Weise und nach nochmaligem Umkristallisieren aus Ligroin gewonnene reine Benzoyl-glykolsäure schmilzt bei 112° und zeigt alle Eigenschaften der bei den Oxydationen erhaltenen Säure. Der Misch-Schmp. mit dieser ist ohne Depression. Sie ist, außer in Petroläther und Ligroin, in organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

0.1521 g Sbst.: 0.3341 g CO₂, 0.0584 g H₂O. — 0.1220 g Sbst. in 10.52 g Eisessig: Δt = 0.280°.

C₉H₈O₄ (180.1). Ber. C 59.98, H 4.48. Molgew. 180.

Gef. .. 59.90. .. 4.30. .. 162.

Molekulargewichts-Bestimmung der aus Dibenzoyl-mannit erhaltenen Benzoyl-glykolsäure: 0.096 g Sbst. in 10.52 g Eisessig: Δt = 0.205°, 0.204°, 0.210°. — Ber. 180. Gef. 173, 174, 169.

Zur Gewinnung des Anhydrids wird 1 g Benzoyl-glykolsäure aus Hippursäure mit 5 ccm Essigsäure-anhydrid im Ölbad bei 170° abgedampft. Der in Äther unlösliche Rückstand wird, wie schon beschrieben, verarbeitet. Man erhält aus Aceton und Petroläther seidenglänzende Nadeln, Schmp. 126°. Der Misch-Schmp. mit dem Anhydrid der aus Dibenzoyl-mannit erhaltenen Säure ist ohne Depression.

0.1620 g Sbst.: 0.3748 g CO₂, 0.0611 g H₂O.

C₁₈H₁₄O₇ (342.1). Ber. C 63.14, H 4.12. Gef. C 63.10, H 4.22.