

Abkühlen wird erschöpfend ausgeäthert, der Äther-Auszug mit 2-n. Natronlauge durchgeschüttelt und das nach Verdunsten des Äthers bleibende Öl im Vakuum destilliert. Sdp.₁₅ 154—157°. Das Nitril krystallisiert nach einiger Zeit; es wird aus Petroläther umgelöst. Farblose Nadeln. Schmp. 34°. Ausbeute 3.6 g. Aus der wäßrigen Schicht erhält man noch 1—2 g, wenn man sie ansäuert, das Unlösliche absaugt, trocknet und mit Äther extrahiert.

4.800 mg Sbst.: 11.940 mg CO₂, 2.700 mg H₂O. — 3.058 mg Sbst.: 0.222 ccm N (24°, 749 mm).

C₁₀H₁₁O₂N. Ber. C 67.76, H 6.26, N 7.90.
Gef. „ 67.87, „ 6.29, „ 8.22.

2-Cyan-3-methoxy-4-oxy-toluol (VI): 5 g Nitril werden mit einem Überschuß an konz. Amylalkohol. Kalilauge 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Amylalkohols im Vakuum säuert man den Rückstand mit konz. Salzsäure an. Dabei scheiden sich farblose Nadeln ab, die abgesaugt und aus Wasser umgelöst werden. Schmp. 114°. Unlöslich in Soda, löslich in Natronlauge. Ausbeute gering.

5.035 mg Sbst.: 12.190 mg CO₂, 2.580 mg H₂O. — 2.756 mg Sbst.: 0.207 ccm N (25.5°, 747 mm).

C₉H₉O₂N. Ber. C 66.22, H 5.56, N 8.58.
Gef. „ 66.03, „ 5.73, „ 8.45.

303. F. Micheel, H. Ruhkopf und F. Suckfüll: Zur Kenntnis der Umwandlung von Hexosen in Inosite.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]
(Eingegangen am 4. Juli 1935.)

Die Aufklärung des biologisch wichtigen Überganges der Hexosen in die Cyclite (Inosite) gehört zu den bisher nicht gelösten Problemen der organischen Chemie¹⁾. Eine erhöhte Bedeutung kommt den Inositen zu, seitdem der *meso*-Inosit als Wachstums-Faktor der Bios-Gruppe erkannt wurde²⁾. Die einfache Aldol-Kondensation zwischen der Aldehydgruppe und dem C-Atom 6, wie sie im pflanzlichen und tierischen Organismus wahrscheinlich vor sich geht, gelang *in vitro* bisher nicht; ebenso ist eine Reihe von Versuchen verschiedener Autoren, auf anderen Wegen zum Ziel zu kommen, bisher fehlgeschlagen (zur Literatur s. Anmerk. 1). Trotz der großen Schwierigkeiten, die sich der Synthese entgegenstellen, wurden die früher begonnenen Versuche fortgesetzt. Ausgehend von der Annahme, daß Zucker-Derivate mit offener Kette weit eher für eine innere Kondensation zu einem ringförmigen Gebilde geeignet sind als die gewöhnlichen Lactol-Derivate, weil nur bei den ersteren eine Annäherung der C-Atome 1 und 6 möglich ist, bei den letzteren jedoch erst nach Öffnung des O-Ringes, gingen wir von Zucker-Derivaten mit freier Aldehydgruppe aus. Zur Synthese verwandten wir die 6-Jod-2.3.4.5-tetracetyl-*al-d*-galaktose (I), deren Darstellung wir schon früher beschrieben haben³⁾. Dieses 6-Jod-Derivat

¹⁾ Bisher gelang nur die Darstellung eines Tetraoxy-cyclohexans aus Mannit: Micheel, A. 496, 77 [1932]; dort findet sich auch die Literatur über Versuche zu Synthesen verzeichnet. ²⁾ Eastcott, Journ. physiol. Chem. 32, 1094 [1928].

³⁾ Micheel u. Suckfüll, A. 502, 98 [1933].

wurde gewählt, weil durch das Jodatom, im Gegensatz zur veresterten Hydroxylgruppe, eine Erhöhung der Reaktions-Fähigkeit der CH_2 -Gruppe zu erwarten war. Wenn die Kondensationen dieses Galaktose-Derivates auch nicht zu der Darstellung eines Cyclites als Endstufe geführt haben, so zeigte doch die Untersuchung der Reaktionsprodukte, daß sehr wahrscheinlich zunächst die Aldol-Kondensation zum Cyclit-Derivat eintritt, letzteres aber unter den Bedingungen der Kondensation wieder gespalten wird. Als geeignetes Kondensationsmittel erwies sich Zinkchlorid in Essigsäureanhydrid. Man erhält als wichtigstes Reaktionsprodukt die inaktive (*d, l*-)Galaktose in einer Ausbeute von 37% d. Th^{3a}). Sie wird isoliert als Heptacetat (VI) (Schmp. 132°) und stellt somit den ersten Vertreter einer neuen Gruppe von Zucker-Derivaten dar, bei der die 7 Hydroxyle der Aldehydhydrat-Form verestert sind. Wir beschreiben im folgenden noch das Heptacetat der *d*-Galaktose, das aus Pentacetyl-*al-d*-galaktose durch Acetylierung erhalten wurde. Bei der Verseifung dieser Heptacetate werden *d, l*- bzw. *d*-Galaktose erhalten. Die Identifizierung der *d, l*-Galaktose erfolgte als freier Zucker (Schmp. 140—142°), als β -Pentacetat (Schmp. 111°) und als Phenyl-osazon (Schmp. 206—208°) mit aus Dulcitol hergestellter *d, l*-Galaktose bzw. deren Derivaten durch Misch-Schmp. und Feststellung der optischen Inaktivität.

Um die Bildung der inaktiven Galaktose zu erklären, gibt es nur zwei Möglichkeiten, denn eine dritte, nämlich eine Racemisierung, ist völlig ausgeschlossen. Die erste Erklärungs-Möglichkeit wäre folgende: *d, l*-Galaktose kann aus der angewandten *d*-Form entstehen, wenn die Aldehydgruppe zur primären Alkoholgruppe reduziert und dann eine der beiden primären Alkoholgruppen zum Carbonyl oxydiert würde. Dieser Reaktionsgang ist recht unwahrscheinlich (Reagenzien sind Essigsäureanhydrid und Zinkchlorid). Es wird zwar während der Kondensation das Jodatom teilweise aus dem Molekül entfernt (Ersatz durch $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{O}$ -), und wenn dies als HJ geschähe, so wäre eine Reduktions-Möglichkeit für die C:O-Gruppe gegeben. Es fehlt jedoch an einem Reagens, das die $\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ -Gruppe zu C:O oxydieren könnte^{3b}). Am wahrscheinlichsten ist deswegen folgender Reaktionsverlauf: Zunächst tritt Aldol-Kondensation ein (I \rightarrow II); das Jodhydrin spaltet sodann unter Äthylenoxyd-Ring-Bildung mit dem entstandenen Hydroxyl Jodwasserstoff ab (III). Dies Äthylenoxyd-Derivat ist symmetrisch gebaut, also optisch inaktiv. Bekanntlich können Äthylenoxyde unter den von uns gewählten Reaktions-Bedingungen in die isomeren Carbonylverbindungen umgelagert werden, wobei es häufig zu Wanderung von Kohlenstoffresten⁴) unter Bildung isomerer Aldehyde kommt. Die Aufspaltung eines Äthylenoxyd-Ring-Systems ist also offensichtlich mit einer Auflockerung der anschließenden C-C-Bindungen und einer Tendenz zur Umgruppierung verknüpft. Diese wirkt sich nun in unserem Falle nicht unter Bildung eines Tetraoxy-cyclo-

^{3a}) Bimolekulare Kondensationsprodukte scheinen sich unter den von uns gewählten Bedingungen kaum zu bilden.

^{3b}) Jod in Essigsäureanhydrid ist nach den bisherigen Erfahrungen der Zuckerchemie dafür nicht geeignet.

⁴) Tiffeneau u. Lévy, Compt. rend. Acad. Sciences **182**, 391 [1926].

pentan-aldehyd-Derivates⁵⁾ aus, sondern bei den eigentümlichen Stabilitäts-Verhältnissen, wie sie anscheinend (bedingt durch die Häufung von Hydroxylgruppen) in den Polyoxy-cyclohexanen vorliegen, erfolgt Ringöffnung unter Eintritt von Essigsäure im Sinne der Formeln IV—VI⁶⁾.

Die erwähnten anomalen Reaktions-Verhältnisse bei den Polyoxy-cyclohexanen treten z. B. auch hervor bei den Versuchen, aus dem Quercit oder dem *i*-Inosit durch Kondensation mit Aldehyden und Ketonen cyclische Acetale darzustellen. Auch unter sehr energischen Bedingungen konnten wir, wie auch Karrer⁷⁾ am Quercit fand, am *i*-Inosit keine Reaktion feststellen, obgleich in beiden Stoffen benachbarte Hydroxyl-Paare in *cis*-Stellung zur Kondensation zur Verfügung stehen und solche Kondensationen ohne Schwierigkeiten bei den *cis*-Dienen des Cyclo-heptans, -hexans und -pentans eintreten⁸⁾.

Neben der Heptacetyl-*al-d,l*-galaktose erhält man ein Gemisch von Heptacetyl-*al-d*-galaktose (VII) und 6-Jod-hexacetyl-*al-d*-galaktose (VIII), aus dem nur VII rein isoliert werden kann. VIII wird am besten mit Silberacetat in VII übergeführt und so identifiziert. VII kann in guter Ausbeute aus Pentacetyl-*al*-galaktose mit Essigsäure-anhydrid-Zinkchlorid dargestellt werden. Dabei konnte auch nicht in kleiner Menge *d,l*-Galaktose-heptacetat gewonnen werden. Auch dies steht im Einklang mit dem oben angenommenen Reaktionsverlauf. Die Bildung der Nebenprodukte bei der Kondensation ist wohl so zu verstehen, daß ein Teil des Ausgangsmaterials (I) am Carbonyl acetyliert wird, bevor es zur Aldol-Kondensation kommt.

Es ist beabsichtigt, die Kondensation mit Derivaten von *al*-Zuckern durchzuführen, die am C₆-Atome geeignetere Gruppen tragen, insbesondere auch an Derivaten der schwer zugänglichen, aber sterisch am besten geeigneten Idose. Der Zweck dieser Veröffentlichung ist, uns die ungestörte Fortsetzung der in dieser Richtung schon begonnenen Arbeiten zu sichern.

Für die Untersuchungen standen Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Stipendien der Liebig-Gesellschaft (Suckfüll) und der I.-G. Farbenindustrie (Ruhkopf) zur Verfügung, denen auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

Beschreibung der Versuche.

Das Tetracetyl-*al*-galaktose-6-jodhydrin (I) wurde nach der früher gegebenen Vorschrift⁹⁾ dargestellt.

Kondensation des Tetracetyl-*al*-galaktose-6-jodhydrins (I). Je 250 mg des Ausgangsmaterials werden in 2 ccm Essigsäure-anhydrid mit 50 mg Zinkchlorid 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wird in Eiswasser gegossen und nach Zerstörung des Anhydrids mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Auszüge werden sorgfältig mit Natriumbicarbonat-

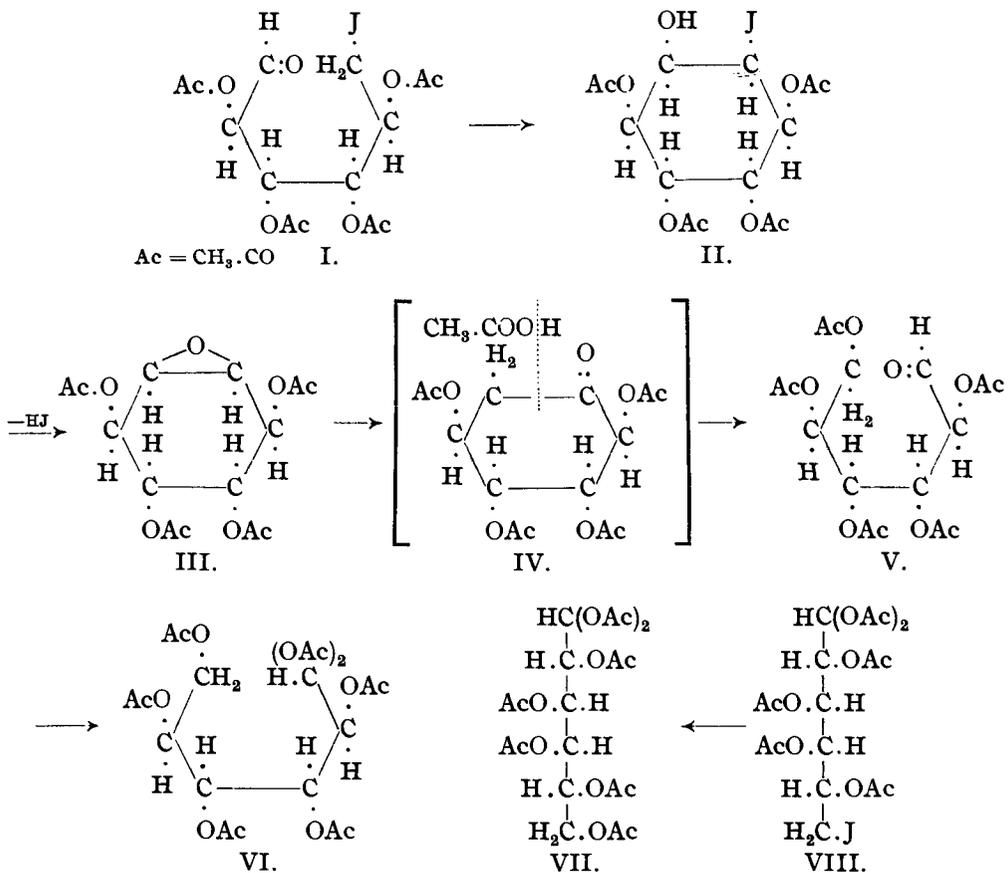
⁵⁾ Bei der von Godchot, Mousseron u. Granger, C. 1935, I 3920 (Compt. rend. Acad. Sciences 200, 748 [1935]), beobachteten Umlagerung von Halohydrinen des Cyclohexens tritt Cyclopentan-aldehyd auf; es handelt sich hier jedoch nicht um Polyoxy-verbindungen.

⁶⁾ Die Untersuchung von Äthylenoxyden der Inosit-Reihe soll darüber Aufklärung bringen.

⁷⁾ Helv. chim. Acta 9, 116 [1926].

⁸⁾ Böeseken, B. 56, 2409 [1923]; Rec. Trav. chim. Pays-Bas 40, 519.

⁹⁾ Micheel u. Suckfüll, A. 502, 98 [1933].



Lösung ausgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen der Lösung hinterbleibt ein Sirup, der im Hochvakuum (10^{-3} mm) hauptsächlich bei $160\text{--}170^\circ$ als fast farblose, z. T. krystalline Masse übergeht. Aus Amylalkohol erhält man $50\text{--}60$ mg Krystalle (je Ansatz). Zur Reinigung und Trennung wird zunächst aus Benzol-Petroläther, dann mehrmals aus Äther, zuletzt aus absol. Methanol umkrystallisiert. Ausbeute 1.87 g Heptacetyl-*al-d,l*-galaktose aus 4.5 g Ausgangsmaterial (37% d. Th.). Schmp. 132° .

3.250 mg Sbst.: 5.780 mg CO_2 , 1.67 mg H_2O . — 4.055 mg Sbst.: 5.65 ccm n_{100}^{NaOH} (Acetyl-Bestimm.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_{14}$ (492.22). Ber. C 48.76, H 5.73, Acetyl 59.75.

Gef. „ 48.50, „ 5.75, „ 59.95.

$[\alpha]_{\text{D}} = \pm 0^\circ$.

Aus den ätherischen Mutterlaugen läßt sich durch Umkrystallisieren ein Präparat gewinnen, das nach seinem Jodgehalt ein Gemisch aus Heptacetyl-*al-d*-galaktose (VII) und 6-Jod-hexacetyl-*al-d*-galaktose (VIII) besteht. Durch Umsetzen mit Silberacetat in Eisessig-Essigsäureanhydrid erhält man nahezu reine Heptacetyl-*al-d*-galaktose, die nach 1-maligem Umkrystallisieren rein ist. Schmp. 103° ; Misch-Schmp. ebenso

(s. folgenden Versuch). Bei der Verseifung wird *d*-Galaktose erhalten und identifiziert.

Identifizierung der *d, l*-Galaktose.

Verseifung: 0.3 g Heptacetyl-*al-d, l*-galaktose werden nach der Vorschrift von Zemplén¹⁰⁾ verseift. Das Produkt wird durch Auskochen mit absol. Alkohol und Umkrystallisieren gewonnen. Ausbeute 80 mg (74% d. Th.). Schmp. 141—142°, Misch-Schmp. mit *d, l*-Galaktose¹¹⁾ 141—143°.

$$[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ.$$

2.987 mg Sbst.: 4.39 mg CO₂, 1.80 mg H₂O.

C₆H₁₂O₆ (180.09). Ber. C 39.98, H 6.72. Gef. C 40.08, H 6.74.

d, l-Galaktose-phenylosazon: 10 mg der so erhaltenen *d, l*-Galaktose werden mit 0.1 ccm Phenyl-hydrazin, 0.25 ccm 50-proz. Essigsäure (mit Natriumacetat gesättigt), 0.15 ccm 50-proz. Natriumbisulfid-Lösung und 1 ccm Wasser 1 Stde. auf 100° erhitzt. Die nach dem Erkalten abgeschiedenen Krystalle werden mit 10-proz. Essigsäure gewaschen und aus Pyridin-Wasser umkrystallisiert. Schmp. 206—208° (Misch-Schmp. ebenso).

d, l-Galaktose-pentacetat: 40 mg des obigen Kohlenhydrates werden mit 40 mg wasser-freiem Natriumacetat in 2 ccm Essigsäure-anhydrid 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die wie üblich verarbeitete Reaktionsmasse ergab 50 mg β-Pentacetyl-*d, l*-galaktose. Umkrystallisiert aus Methanol-Wasser (1:2) Schmp. 111°; Misch-Schmp. ebenso.

C₁₆H₂₂O₁₁ (390.17). Ber. C 49.21, H 5.68. Gef. C 49.82, H 5.73.

$$[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ.$$

Heptacetyl-*al-d*-galaktose (VII): 1 g Pentacetyl-*al-d*-galaktose wird in 8 ccm Essigsäure-anhydrid mit 200 mg Zinkchlorid 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Aufarbeitung wie oben beschrieben. Umkrystallisiert zunächst aus Benzol-Petroläther, dann aus Methanol. Schmp. 103°.

2.982 mg Sbst.: 5.350 mg CO₂, 1.49 mg H₂O. — 4.380 mg Sbst.: 6.12 ccm *n*₁₀₀-NaOH (Acetyl-Bestimm.).

C₂₀H₂₈O₁₄ (492.22). Ber. C 48.76, H 5.73, Acetyl 59.75.

Gef. „ 48.93, „ 5.59, „ 60.09.

$$[\alpha]_D^{20} = (100 \times 0.10^\circ) : (1 \times 1.02^\circ) = + 9.8^\circ \text{ (Alkohol).}$$

¹⁰⁾ B. 62, 1613 [1930].

¹¹⁾ Dargestellt nach Neuberg u. Wohlgemuth, Ztschr. physiol. Chem. 36, 221 [1902].