

153. F. Micheel und H. Ruhkopf: Zur Kenntnis der Umwandlung von Hexosen in Inosite (II. Mitteil.).

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]
(Eingegangen am 19. März 1937.)

In der vorausgegangenen Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, daß die 6-Jod-2.3.4.5-tetracetyl-*al-d*-galaktose (I) mit Essigsäure-anhydrid-ZnCl₂ unter bestimmten Bedingungen in die Heptacetyl-*d,l*-galaktose (III) übergeht²⁾. Da eine Racemisierung der *d*- zur *d,l*-Galaktose für ausgeschlossen gelten kann, wurde als wahrscheinlichste Reaktionsfolge angesehen (ausführlich formuliert in der ersten Mitteilung): Innere Aldolkondensation unter Schließung eines Cyclohexan(Inosit)-Derivates, Abspaltung von Jodwasserstoff unter Bildung eines Äthylenoxydringes (II), Öffnung des Kohlenstoffringes zum isomeren Aldehyd, der nicht in die Lactoiring-Form übergehen kann (alle Hydroxylgruppen sind acetyliert), sondern zum Heptacetat (III) acetyliert wird. Da das Zwischenprodukt II optisch inaktiv ist, ist das Auftreten eines *d,l*-Galaktose-Derivates erklärt. Daß die Öffnung eines Cyclohexan-Äthylenoxyd-Ringsystems beim Vorliegen besonderer Verhältnisse in der von uns beschriebenen Art vor sich gehen kann, zeigt die inzwischen beobachtete Isomerisierung des α -Pinenoxyds³⁾ (IV) zum Trimethyl-cyclopentylacetaldehyd (Campholenaldehyd) (V) unter ähnlichen Bedingungen. Da bei der von uns beobachteten Reaktionsfolge jedoch Jodwasserstoff abgespalten wurde, bestand die Möglichkeit, daß die Heptacetyl-*d,l*-galaktose aus dem *d*-Galaktose-Derivat durch eine Folge von Reduktions- und Oxydationsreaktionen entstanden sei, wenn dies auch als sehr unwahrscheinlich anzusehen war. Um mögliche Oxydations-Reduktionsvorgänge sicher auszuschließen und um fernerhin die Wirkung eines anderen Substituenten am Kohlenstoffatom 6 auf den Reaktionsverlauf zu prüfen, wurde die 6-Tosyl-2.3.4.5-tetracetyl-*d*-galaktose (IX) hergestellt. Man erhält sie bequem auf folgendem Wege: 6-Tosyl-*d*-galaktose⁴⁾ (VI) wird mit Mercaptan und Zinkchlorid in das 6-Tosyl-*d*-galaktose-diäthylmercaptal (VII) übergeführt. Dies Verfahren der Mercaptalisierung hat sich auch in anderen Fällen gut bewährt und liefert reinere Mercaptale als das sonst übliche mit rauchender Salzsäure. Das Mercaptal VII wird acetyliert (VIII), und die Mercaptalreste werden sodann nach bewährten Verfahren abgespalten. Behandlung der 6-Tosyl-tetracetyl-*al-d*-galaktose mit Essigsäure-anhydrid-Zinkchlorid unter den gleichen Bedingungen, wie sie bei I angewendet wurden, führte nach der Aufarbeitung wiederum zum *d,l*-Galaktose-heptacetat (III). Damit ist bewiesen, daß der beschriebene Übergang des *d*-Galaktose-Derivates in ein solches der *d,l*-Galaktose sicher keine Folge von Reduktions- und Oxydationsvorgängen ist, und die angenommene Reaktionsfolge gewinnt an Sicherheit. Leider ist es aber auch bei Verwendung des 6-Tosyl-esters nicht

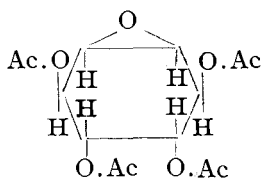
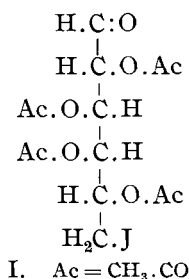
¹⁾ I. Mitteil.: Micheel, Ruhkopf u. Suckfüll, B. **68**, 1523 [1935].

²⁾ Heptacetate von Hexosen sind inzwischen mehrfach dargestellt worden: Wolfrom, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 2498 [1935]; Pirie, Biochem. Journ. **30**, 374 [1936]; Freudenberg u. Soff, B. **70**, 264 [1937]; ob das von Pirie (Biochem. Journ. **30**, 369 [1936]) durch Acetolyse von Agar-Agar erhaltene *d,l*-Galaktose-heptacetat, das in seinen Eigenschaften mit unserem Produkte übereinstimmt, das Vorliegen von Aldehydgruppen oder von Atomgruppierungen beweist, die in Beziehung zu den obigen Zwischenprodukten stehen, ist nach den Befunden von Freudenberg u. Soff, l. c., zweifelhaft.

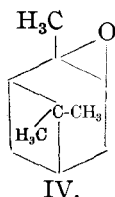
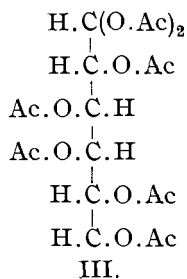
³⁾ Arbusow, B. **68**, 1430 [1935].

⁴⁾ Ohle u. Thiel, B. **66**, 525 [1933].

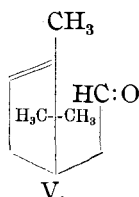
gelungen, ein carbocyclisches Produkt zu fassen. Das weitere Ziel war, die Bildung von Äthylenoxyd-Derivaten, die aus Toluolsulfonsäure-estern ebenso leicht wie aus Jod-Derivaten entstehen können, zu verhindern. Unter der Annahme, daß bei der Bildung von Inosit-Derivaten aus Zuckern in vivo 6-Phosphorsäure-ester der Hexosen eine Rolle spielen, wurden diese in den Kreis der Untersuchungen einbezogen. Da die Reindarstellung geeigneter Hexose-Verbindungen jedoch auf Schwierigkeiten stieß, wandte man sich zunächst dem 6-Schwefelsäure-ester der *d*-Glucose zu, weil im Verhalten der Schwefelsäure- und Phosphorsäure-ester der Zucker beträchtliche Ähnlichkeit besteht. Aber auch die Kondensation des Tetracetyl-*al*-glucose-6-schwefelsäure-esters führte nicht zur Isolierung eines Inosit-Derivates, so daß bezüglich der Einzelheiten dieser Untersuchung auf die Dissertation H. Schmitz, Göttingen 1937, verwiesen werden kann.



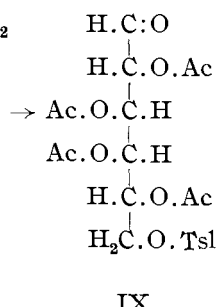
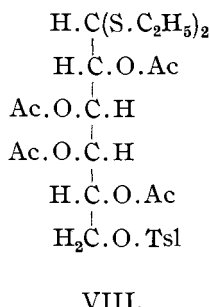
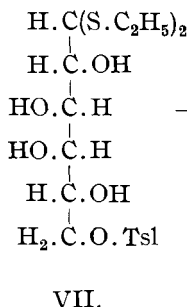
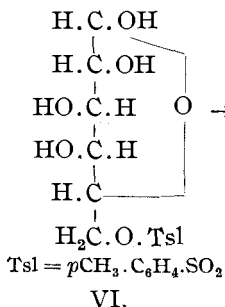
II.



IV.



V.



Für die Durchführung der Untersuchungen standen Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung, der auch an dieser Stelle bestens gedankt sei. Ferner dankt der eine von uns (H. R.) der I.-G. Farbenindustrie A.-G. für ein Stipendium.

Beschreibung der Versuche.

6-Tosyl-*d*-galaktose-diäthylmercaptal (VII).

0.8 g 6-Tosyl-*d*-galaktose⁵⁾ (die mit einem Mol. Alkohol krystallisiert) werden mit 0.4 g wasserfreiem Zinkchlorid und 3 ccm Diäthylmercaptan unter Eiskühlung geschüttelt. Nach völliger Lösung wird in viel Wasser gegossen, der krystalline Niederschlag abgesaugt und ausgewaschen. Das Rohprodukt (Ausb. nahezu 100%) wird 2-mal aus wenig absol. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 115°; Ausb. an reinstem Material 83% d. Th.

4.495 mg Sbst.: 7.615 mg CO₂, 2.550 mg H₂O. — 9.058 mg Sbst.: 14.360 mg BaSO₄.
 C₁₇H₂₈O₇S₃ (440.40). Ber. C 46.32, H 6.41, S 21.84.
 Gef. „ 46.20, „ 6.35, „ 21.77.

[α]_D²⁰: +7.66° (Pyridin).

6-Tosyl-2.3.4.5-tetracetyl-*d*-galaktose-diäthylmercaptal (VIII).

2 g 6-Tosyl-*d*-galaktose-diäthylmercaptal werden in 14 ccm Pyridin gelöst und bei 0° mit 14 ccm Essigsäure-anhydrid versetzt; nach dem Stehenlassen über Nacht wird in Eiswasser gegossen und bis zur vollständigen Krystallisation durchgeknetet. Das Krystallisat wird abgesaugt, ausgewaschen und 2-mal aus absol. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 111°. Ausb. über 95% d. Th.

4.915 mg Sbst.: 8.890 mg CO₂, 2.620 mg H₂O. — 18.009 mg Sbst.: 20.680 mg BaSO₄.
 C₂₅H₃₆O₁₁S₃ (608.46). Ber. C 49.30, H 5.96, S 15.81.
 Gef. „ 49.33, „ 5.96, „ 15.77.

[α]_D¹⁹: +4.0° (Chloroform).

6-Tosyl-2.3.4.5-tetracetyl-*al-d*-galaktose (IX).

2 g des vorigen Stoffes (VIII) werden in genauer Anlehnung an die früher gegebene Vorschrift⁶⁾, jedoch unter Verwendung von 30% mehr Aceton mit Quecksilberchlorid-Cadmiumcarbonat gespalten und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde 2-mal aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert. Schmp. 140—141°; Ausb. 52% d. Th.

[α]_D¹⁹: -17.60° (Chloroform).

Alkoholat.

0.2 g des Aldehyds (IX) werden 2-mal aus 3 ccm absol. Alkohol umkrystallisiert. Das Alkoholat schmilzt bei 127° (unt. Zers.).

5.150 mg Sbst.: 9.440 mg CO₂, 2.730 mg H₂O. — 7.301 mg Sbst.: 3.385 mg BaSO₄.
 C₂₃H₃₂O₁₃S (548.31). Ber. C 50.34, H 5.88, S 5.85.
 Gef. „ 49.99, „ 5.93, „ 6.37.

[α]_D¹⁹: -8.04 → +10.05° (alkohol. Chloroform).

Kondensation mit Essigsäure-anhydrid-ZnCl₂.

Je 250 mg des Aldehydes IX werden in 2 ccm Essigsäure-anhydrid mit 50 mg ZnCl₂ 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wird in Eiswasser gegossen, nach Zerstörung des Anhydrids mit Chloroform ausgezogen, die Auszüge mit Natriumbicarbonat-Lösung säurefrei gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Mehrere Ansätze werden vereinigt aufgearbeitet. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms hinter-

⁵⁾ Ohle u. Thiel, l. c.

⁶⁾ Micheel u. Suckfüll, A. 502, 85 [1933].

bleibende Rückstand wird mehrfach mit Äther ausgekocht. Das ätherlösliche Material wird der Hochvakuumdestillation unterworfen und geht bei 0.01 mm bei etwa 165—180° über. Das Destillat krystallisiert beim Stehenlassen mit Amylalkohol. Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol, Benzol-Petroläther und Methanol wird es schließlich rein erhalten. Das Präparat erweist sich nach Schmp. 131°, Misch-Schmp. 131°⁷⁾ und Analyse als Hept-acetyl-*d,l*-galaktose⁸⁾.

154. Richard Kuhn und Colin J. O. R. Morris: Synthese von Vitamin A.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 24. März 1937.)

Schlüsselsubstanz für die künstliche Darstellung des Epithel-Schutzvitamins nach einem für Polyen-Synthesen bewährten Verfahren ist der noch unbekannt β -Jonyliden-acetaldehyd (V). An Versuchen zur Darstellung dieses Aldehyds hat es nicht gefehlt. Das Ziel wird aber weder durch Destillation von β -jonyliden-essigsäurem Barium mit Bariumformiat¹⁾ noch durch Kondensation von β -Cyclocitral mit β -Methyl-crotonaldehyd²⁾ erreicht, und so konnten auch anschließende Umwandlungen²⁾ bisher noch in keinem Falle zu einem biologisch wirksamen Präparat führen³⁾.

Die Darstellung von β -Jonyliden-acetaldehyd, dessen Eigenschaften ganz andere sind als diejenigen des in der Literatur unter diesem Namen beschriebenen Produktes, gelingt nach der Chromochlorid-Methode J. v. Brauns⁴⁾. Aus dem bekannten β -Jonyliden-essigsäure-äthylester⁵⁾ (I) gewinnen wir durch Einwirkung von $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{MgJ}$ das *o*-Toluidid II in einer Ausbeute von 80% d. Th. Aus ihm wird über das Imid-chlorid III und die Schiff-sche Base IV der gesuchte β -Jonyliden-acetaldehyd (V) in einer Ausbeute von 30% d. Th. erhalten. Er stellt ein nahezu farbloses, bewegliches Öl von terpenartigem Geruch dar, das mit Wasserdampf unzersetzt flüchtig ist, ammoniakalische Silberlösung reduziert und ein schön krystallisierendes Semicarbazon vom Schmp. 193—195° liefert.

⁷⁾ Die Identität wurde durch nochmalige Darstellung des Präparates nach dem gleichen Reaktionsgange und Ermittlung des Mischschmelzpunktes durch Hrn. Dr. F. Rottmayr bestätigt.

⁸⁾ In der ersten Mitteil. ist der theoretische Acetylgehalt der Heptacetyl-galaktose irrtümlich mit 59.75% statt 61.18% berechnet worden.

¹⁾ W. H. Davies, I. M. Heilbron, W. E. Jones u. A. Lowe, Journ. chem. Soc. London **1935**, 584; I. M. Heilbron, W. E. Jones, A. Lowe u. H. R. Wright, Journ. chem. Soc. London **1936**, 561.

²⁾ R. C. Fuson u. R. E. Christ, Science **84**, 294 [1936] (C. **1937** I, 362).

³⁾ Unsere auf zahlreichen eigenen Versuchen beruhende Kritik der Notiz von Fuson und Christ deckt sich im wesentlichen mit der von I. M. Heilbron u. W. E. Jones vor kurzem veröffentlichten. Chem. and Ind. **55**, 813 [1936] (C. **1937** I, 363).

⁴⁾ J. v. Braun u. W. Rudolph, B. **67**, 269, 1735 [1934].

⁵⁾ P. Karrer, H. Salomon, R. Morf u. O. Walker, Helv. chim. Acta **15**, 878 [1932].