

absol. reiner Alkohol zugesetzt und die Lösung im Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand war ein dickflüssiges Öl, das unter 10^{-3} mm bei $95-100^{\circ}$ (Luftbad) destillierte und beim Reiben sofort erstarrte. Ausb. 67 mg (92% d. Th.). Schmp. $53-54^{\circ}$ (klar).

3.760 mg Sbst.: 7.98 mg CO_2 , 2.10 mg H_2O . — 5.000 mg Sbst.: 0.234 ccm N_2 (24° , 748 mm). — 5.060 mg Sbst.: 3.70 ccm $n_{100}^{\circ}\text{-NaOH}$ (alkalisch verseift; mit 5-n-NaOH 30 Min. erhitzt).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$ (267.1). Ber. C 58.41, H 6.42, N 5.24, Acetyl 32.22.

Gef. „ 57.88, „ 6.25, „ 5.29, „ 31.46.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:

0.354 mg Sbst. in 4.160 mg Exalton ($K = 21.3$): $\Delta = 7.6^{\circ}$. — 0.483 mg Sbst. in 4.847 mg Campher ($K = 39$): $\Delta = 16.8^{\circ}$.

Ber. 267. Gef. 238 (Exalton), 231 (Campher).

Zerewitinoff-Roth: 3.422 mg Sbst.: $v_0 = 0.00$ ccm CH_4 (20°)

$v_0 = 0.17$ „ „ (95°).

257. Richard Kuhn und Leonhard Birkofer: Zur Theorie der Mutarotation; die Mutarotation und katalytische Hydrierung der Glykoside sekundärer Amine.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 22. Juni 1938.)

Die von Dubrunfaut¹⁾ 1846 entdeckte Mutarotation der Glucose ist in der Folgezeit bekanntlich bei allen reduzierenden Zuckern und vielen ihrer Derivate festgestellt worden. Die Ursache der Drehungsänderung wird seit der Auffindung der β -Glucose durch C. Tanret²⁾ allgemein in der Einstellung eines echten Gleichgewichts zwischen den, nach B. Tollens³⁾ ringförmig gebauten, α - und β -Formen erblickt.

Viele Forscher haben versucht, die Erscheinung durch vorübergehende Anlagerung und Wiederabspaltung von Wasser zu erklären, so C. S. Hudson⁴⁾, T. M. Lowry⁵⁾, E. F. Armstrong⁶⁾, J. C. Irvine und E. St. Steele⁷⁾ u. a. Aber all diese Vorstellungen scheinen heute hauptsächlich aus folgenden beiden Gründen verlassen zu sein. Einerseits haben J. W. Baker, Ch. K. Ingold und J. F. Thorpe⁸⁾ in einer sorgfältigen Untersuchung über die Mutarotation der Tetraacetylglucose in absolut wasserfreiem Methanol gezeigt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit vom Zusatz steigender Wassermengen unabhängig ist, und daraus den Schluß gezogen, „that the mutarotation of sugars is essentially a tautomeric phenomenon, and that neither analytical nor subanalytical traces of water intervene in the manner suggested by Lowry and Armstrongs hypotheses“. Andererseits haben R. Kuhn

¹⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **23**, 38 [1846].

²⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **13**, 733 [1895].

³⁾ B. **16**, 922 [1883].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **32**, 889 [1910]; vergl. dagegen J. Gillis, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **39**, 88 [1920]; A. E. Kossuth, Fermentforsch. **6**, 302 [1922]; R. Kuhn u. P. Jacob, Ztschr. physik. Chem. **118**, 389 [1924].

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London **88**, 1314 [1903].

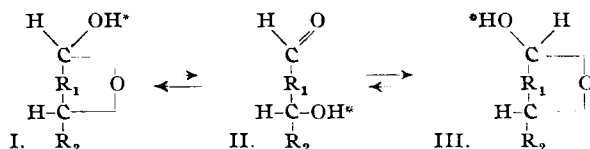
⁶⁾ Journ. chem. Soc. London **88**, 1305 [1903].

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **107**, 1230 [1915].

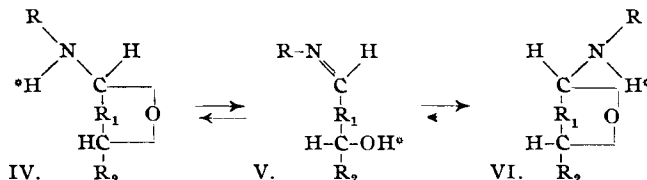
⁸⁾ Journ. chem. Soc. London **125**, 268 [1924].

und P. Jacob⁴⁾ darauf hingewiesen, daß selbst für die Mutarotation der *d*-Glucose in wäßriger Lösung die Hydrat-Theorien sehr unwahrscheinlich sind, weil die Reaktionskonstanten beim Übergang von 2-proz. bis zu 50-proz. Glucose-Lösungen ganz konstant bleiben, während sie eine Änderung von etwa 20% zeigen sollten, wenn, wie bei der Hydrolyse des Rohrzuckers, die aus den Dampfspannungen berechnete Aktivität des Wassers für die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmend wäre.

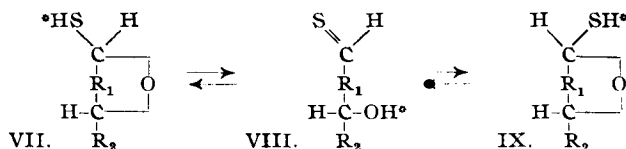
Man nimmt daher heute an, daß es sich bei der Mutarotation um eine Oxo-Cyclo-Desmotropie im Sinne von P. Jacobson und R. Stelzner⁹⁾ handelt, wobei das intermediäre Auftreten der Carbonylform die sterischen Unterschiede an dem betreffenden C-Atom aufhebt:



Diese Vorstellung wird in der neuen ausgezeichneten Zusammenfassung von N. A. Sørensen „Beiträge zur Kinetik der Mutarotation“¹⁰⁾, auf die auch im Hinblick auf das angeführte Schrifttum verwiesen sei, mit allen vorliegenden Erfahrungen verglichen und als die bestbegründete hingestellt. Sie erklärt nämlich nicht nur, warum die Voll-Acetylverbindungen und die Voll-Acetale der Zucker keine Mutarotation aufweisen, sondern macht auch die Drehungsänderung vieler N-haltiger Derivate verständlich, die dem von J. W. Baker, Ch. K. Ingold und J. F. Thorpe⁸⁾ aufgestellten Typus IV entsprechen wie die Oxime, Hydrazone, Osazone u. a. N. A. Sørensen¹⁰⁾ formuliert die Mutarotation dieser Verbindungen wie folgt:



Schließlich ist auch die Mutarotation der Glucothiose von W. Schneider¹¹⁾¹²⁾ (α -Form + 212.8°, β -Form + 16.5°) durch ein ganz entsprechendes Schema leicht verständlich:



In allen Fällen liegt ein Bindungswechsel zwischen ringförmig gebauten und offenen Molekeln, die eine Doppelbindung besitzen, vor. Diese all-

⁹⁾ Meyer-Jacobson, Lehrb. d. organ. Chemie, 2. Aufl. I. 2, S. 886, 915.

¹⁰⁾ Det Kgl. norske videnskabs selskabs skrifter 1937, Nr. 2, Trondheim.

¹¹⁾ W. Schneider, R. Gille u. K. Eisfeld, B. **61**, 1245 [1928].

¹²⁾ W. Schneider u. H. Leonhardt, B. **62**, 1384 [1929].

gemeinere Art der Oxo-Cyclo-Desmotropie sei als „Ring-Doppelbindungs-Desmotropie“ bezeichnet. Sehr bestechend ist es, daß diese Theorie der Mutarotation auch eine große Zahl von präparativen Erfahrungen auf dem Gebiete der Zuckerchemie sofort erklärt, nämlich das Verhalten der Zucker und ihrer Derivate bei der Hydrierung. Die Aufnahme von 2H-Atomen — sei es bei katalytischer Hydrierung, sei es bei der Behandlung mit Amalgam — vollzieht sich offenbar stets nur an echten Doppelbindungen. Hydrierbarkeit und Mutarotation hängen aus diesem Grunde aufs innigste zusammen. Leicht hydrierbar sind die mutarotierenden Zucker zu Hexiten, Pentiten usw. über die Carbonylverbindungen (II), die mutarotierenden Thiozucker zu Thiohexiten und Thiopentiten¹³⁾ (Zwischenstufe VIII), die mutarotierenden Oxime, Anilide usw. zu freien und *N*-substituierten Glykaminen über die Schiffschen Basen. Unter gleichartigen Bedingungen lassen sich dagegen nicht hydrieren die Alkohol-Glykoside, die per-acetylierten und die voll-acetalysierten Zucker, die auch die Erscheinung der Mutarotation nicht zeigen. Diesen Verbindungen fehlt jenes bewegliche H-Atom, das in den Formeln I—IX mit * bezeichnet und für den Übergang in die offenen, eine Doppelbindung tragenden Verbindungen (II, V, VIII), d. h. für die Ring-Doppelbindungs-Desmotropie, wesentlich ist.

Ganz unvereinbar mit diesem so gut begründeten und in sich geschlossenen Bild ist nun anscheinend eine Tatsache, die wir vor kurzem bereits mitgeteilt, aber noch nicht näher erörtert haben. In unserer Untersuchung über *N*-Glykoside und die Amadori-Umlagerung¹⁴⁾ sind beschrieben die *d*-Glucoside des Piperidins und des Dibenzylamins, die entgegen aller Erwartung Mutarotation zeigten. Als Derivaten sekundärer Amine fehlt diesen Verbindungen die Möglichkeit, sich in Schiffsche Basen umzulagern. Sie sollten daher auch nicht hydrierbar sein. P. Karrer und E. Herkenrath¹⁵⁾ hatten bereits 2 Glucoside von sekundären Aminen in Form ihrer Acetylverbindungen zu hydrieren versucht, nämlich das Tetracetyl-*N*-methylanilin-*d*-glucosid und das Tetracetyl-theophyllin-*d*-glucosid. Beide Versuche mißlingen, und sie folgerten: „Wo der Übergang des Glucosids in die Schiffsche Base aus konstitutionellen Gründen nicht möglich ist, läßt sich die Reduktion zum Glucamin-Derivat unter den angewandten Versuchsbedingungen nicht durchführen.“ Wenn das richtig wäre, müßte man die aufgezeigte Parallele zwischen Mutarotation und Hydrierbarkeit im Hinblick auf die mutarotierenden Glucoside sekundärer Amine aufgeben und auch nach einer neuen Ursache der Mutarotation überhaupt suchen.

Das mutarotierende Piperidin-*d*-glucosid (X) läßt sich jedoch, wie wir gefunden haben, mit Ni leicht zum *N*-1'-Sorbityl-piperidin (XI) katalytisch hydrieren. Dieses stellt farblose Prismen vom Schmp. 115—116° dar. Man muß nur dafür Sorge tragen, daß die Reaktionstemperatur etwa 75° nicht übersteigt. Bei der sonst vielfach angewandten Temperatur von 100° findet hydrierende Spaltung zu Piperidin und *d*-Sorbit statt.

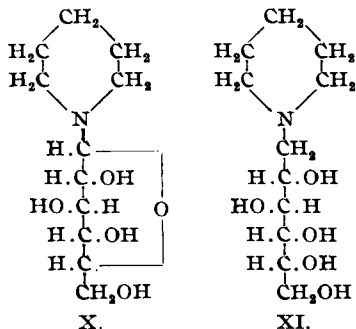
Dieser Versuch stellt die Parallele zwischen Mutarotation und Hydrierbarkeit wieder her. Er beweist, daß beide Eigenschaften auch dann vorhanden

¹³⁾ Der Thiopentit von U. Suzuki, *Biochem. Ztschr.* **162**, 413 [1925], mutarotiert nach Schema I \rightleftharpoons II \rightleftharpoons III.

¹⁴⁾ R. Kuhn u. L. Birkofer, *B.* **71**, 621 [1938].

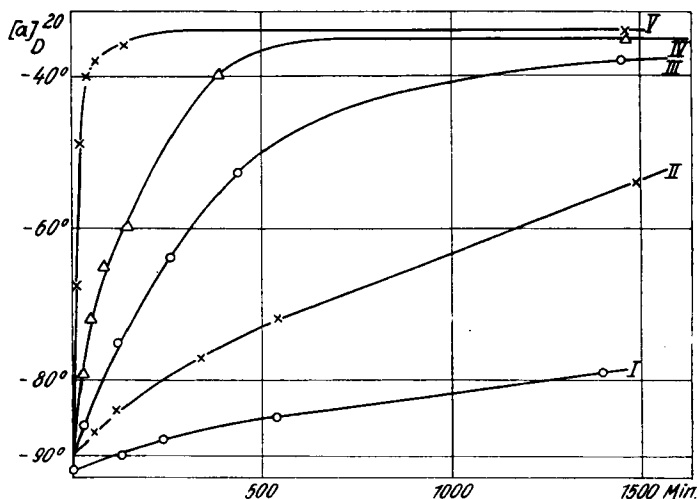
¹⁵⁾ *Helv. chim. Acta* **20**, 1016 [1937].

sein können, wenn aus strukturellen Gründen die Bildung einer Schiff'schen Base unmöglich ist. Wodurch aber wird in diesem Falle die sterische Anordnung am C-Atom 1 aufgehoben und die für die Anlagerung des Wasserstoffs geforderte Doppelbindung geschaffen?



Die Antwort ergibt sich aus kinetischen Messungen. Die Mutarotationsgeschwindigkeit des Piperidin-*d*-glucosids und des Dibenzylamin-*d*-glucosids wird, wie Abbild. 1 zeigt, durch Zusatz steigender Wassermengen außerordentlich beschleunigt! Die Verhältnisse liegen also bei den Glucosiden sekundärer Amine umgekehrt wie bei der Mutarotation der Tetracetylglucose, die nach den schon eingangs angeführten Versuchen von Baker, Ingold und Thorpe von Wasserzusätzen unabhängig verläuft. Wir schließen daraus, daß bei den Glucosiden sekundärer Amine eine Addition von Wasser stattfindet, und daß nicht

unabhängig verläuft. Wir schließen daraus, daß bei den Glucosiden sekundärer Amine eine Addition von Wasser stattfindet, und daß nicht



Mutarotations-Geschwindigkeit von Dibenzylamin-*N*-glucosid.

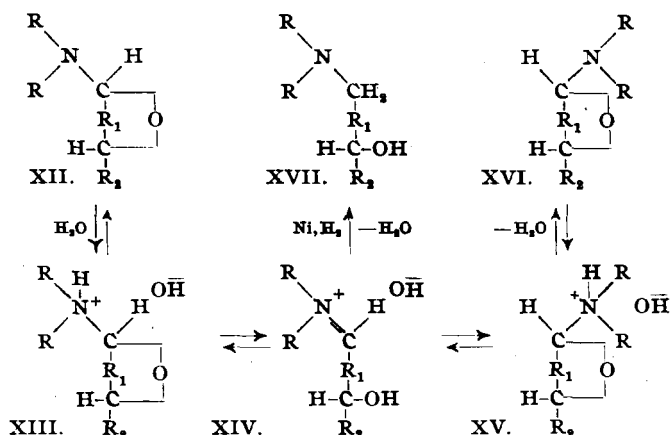
Abzissen: Zeit in Minuten.

Ordinaten: Spezif. Drehungsvermögen.

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| I: Pyridin | IV: 92% Pyridin + 8% Wasser |
| II: 98% Pyridin + 2% Wasser | V: 98% Pyridin + 2% 2-n.HCl. |
| III: 96% Pyridin + 4% Wasser | |

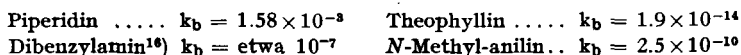
diese Glucoside selbst (XII), sondern nur deren Kationen die Umlagerung erleiden. Die Kationen (XIII) sind zum Übergang in quartäre Ammoniumbasen bzw. Ammoniumsalze (XIV) befähigt, in denen die für Mutarotation und Hydrierbarkeit entscheidende Doppelbindung vorliegt.

In Übereinstimmung mit diesem Schema steht es, daß die Mutarotationsgeschwindigkeit des Dibenzylamin-glucosids, zu deren Messung Pyridin als Lösungsmittel diente, durch kleine Mengen von Salzsäure noch erheblich



stärker als durch Zusatz von Wasser katalysiert wird (Vers. 6 in Tafel 1). An Stelle der Ammonium-hydroxyde sind dabei die entsprechenden Ammonium-chloride als Reaktionszwischenstufen anzusehen. Für die Mutarotation des Piperidin-*d*-glucosids gilt dasselbe. Bei den Glykosiden primärer Amine kommt neben dem einfachen Reaktionsverlauf über die Schiff'schen Basen (IV \rightleftharpoons V \rightleftharpoons VI) auch derjenige über die entsprechenden Kationen in Betracht. Welcher der beiden Wege bevorzugt wird, wird von der Basizität des *N*-Glykosids und vom p_{H} der Lösung abhängen.

Der Einfluß der Basizität macht sich auch bei den Glucosiden der sekundären Amine bemerkbar. Piperidin und Dibenzylamin, deren Glucoside mutarotieren, sind recht starke Basen und daher zur Bildung von Kationen recht geneigt. Das Theophyllin und *N*-Methyl-anilin, deren Glucoside anscheinend nicht mutarotieren, und deren Hydrierung noch nicht gelungen ist, sind sehr viel schwächer basisch:



Die vorliegenden Versuche lassen erkennen, daß das grundlegende Prinzip, nach dem sich die Mutarotation abspielt, dasjenige der Ring-Doppelbindungs-Desmotropie ist. Die Bildung von Schiff'schen Basen und von Carbonylverbindungen (Oxo-Cyclo-Desmotropie) sind Sonderfälle, die sich diesem Prinzip unterordnen.

Beschreibung der Versuche.

N-1'-*d*-Sorbityl-piperidin.

2 g Piperidin-*d*-glucosid wurden in 150 ccm reinem Methanol gelöst und mit 150 ccm wäßriger Nickelkatalysator-Suspension (Trockengew. 4.9 g, 48% Ni) 8 Stdn. bei 70—75° unter 60 atü im Schüttelautoklaven hydriert. Nach dem Filtrieren wurde im Vak. verdampft, der farblose sirupartige

¹⁶⁾ in 50-proz. Äthylalkohol.

Rückstand in 10 ccm absol. Alkohol aufgenommen und mit 30 ccm trockenem Äther versetzt. Nach 10-tägig. Aufbewahren im Eisschrank hatten sich an der Kolbenwandung über der schon früher ausgefallenen zähen Masse weiße Krystalldrüsen abgeschieden, deren Schmp. bei 111° lag. Durch Umkrystallisieren aus sehr wenig absol. Alkohol und Animpfen erhielten wir das *N-d*-Sorbityl-piperidin in großen farblosen Prismen vom Schmp. 115° bis 116°. Die am Boden des Kolbens haftende zähe Masse ließ sich durch Lösen in sehr wenig absol. Alkohol und Impfen gleichfalls zur Krystallisation bringen.

Zur Analyse wurde über P₂O₅ bei 75°/1 mm getrocknet.

4.005, 3.985 mg Sbst.: 7.76, 7.75 mg CO₂, 3.36, 3.34 mg H₂O. — 5.447 mg Sbst.: 0.259 ccm N₂ (26°, 757 mm).

C₁₃H₂₃O₅N (249.2). Ber. C 52.97, H 9.30, N 5.62.
Gef. „ 52.84, 53.04. „ 9.38, 9.38, „ 5.40.

Die Substanz schmeckt schwach süßlich und ist wie die anderen einfachen *d*-Glucamine linksdrehend.

$[\alpha]_D^{20} = (-0.120 \times 100) : (0.55 \times 1) = -22^\circ$ (Pyridin).

Sie reduziert Fehlingsche Lösung nicht, im Gegensatz zum Piperidin-*d*-glucosid, das denselben Schmp. (115°) besitzt¹⁷⁾. Der Mehrgehalt von

Dibenzylamin-*d*-glucosid.
in 100 ccm:

100% Pyridin	99% Pyridin + 1% Wasser	98% Pyridin + 2% Wasser	96% Pyridin + 4% Wasser
0.48 g Sbst.	0.366 g Sbst.	0.392 g Sbst.	0.468 g Sbst.
4' —0.44°	4' —0.33°	4' —0.35°	4' —0.42°
60' —0.44°	60' —0.32°	60' —0.34°	30' —0.40°
135' —0.43°	360' —0.30°	120' —0.33°	120' —0.35°
240' —0.42°	600' —0.29°	345' —0.30°	260' —0.30°
540' —0.41°	1460' —0.25°	540' —0.28°	440' —0.25°
1400' —0.38°	1880' —0.23°	1490' —0.21°	1450' —0.18°
1860' —0.37°	2890' —0.21°	2010' —0.20°	2910' —0.17°
2840' —0.34°	3430' —0.20°	2940' —0.18°	21600' —0.17°

Dibenzylamin-*d*-glucosid
in 100 ccm:

Piperidin-*d*-glucosid
in 100 ccm:

92% Pyridin + 8% Wasser	98% Pyridin + 2% 2-n. HCl	100% Pyridin	96% Pyridin + 4% Wasser
0.431 g Sbst.	0.445 g Sbst.	0.457 g Sbst.	0.398 g Sbst.
4' —0.38°	4' —0.40°	4' —0.30°	6' —0.08°
9' —0.37°	14' —0.30°	40' —0.30°	21' —0.07°
30' —0.34°	24' —0.22°	100' —0.30°	33' —0.05°
50' —0.31°	39' —0.18°	190' —0.23°	86' —0.04°
85' —0.28°	59' —0.17°	360' —0.19°	210' —0.04°
150' —0.26°	140' —0.16°	550' —0.16°	670' —0.04°
390' —0.17°	380' —0.16°	1920' —0.15°	1410' —0.04°
1460' —0.15°	1460' —0.15°	2950' —0.14°	2910' —0.04°

¹⁷⁾ Auch *N*-[3.4-Dimethylphenyl]-1-arabamin und 3.4-Dimethylanilin-1-arabinosid zeigen den gleichen Schmp. (139°). B. 71, 629 [1938].

2 H-Atomen ist aus den Analysen deutlich zu erkennen. Die wäßrige Lösung gibt mit Phosphorwolframsäure eine gallertartige Fällung.

0.15 g *N*-Sorbityl-piperidin wurden mit 15 ccm Pyridin und 5 g Essigsäure-anhydrid in üblicher Weise behandelt. Die entstandene Pentaacetylverbindung ging unter 10^{-3} mm bei 145—150° als zähes Öl über.

3.890, 4.015 mg Sbst.: 7.81, 8.065 mg CO₂, 2.57, 2.69 mg H₂O — 5.206 mg Sbst.: 0.142 ccm N₂ (25°, 759 mm).

C₂₁H₃₃O₁₀N (459.3). Ber. C 54.87, H 7.24, N 3.05.
Gef. „ 54.76, 54.78, „ 7.39, 7.50, „ 3.12.

Hydrierende Spaltung.

2.5 g Piperidin-*d*-glucosid wurden genau unter den beschriebenen Bedingungen, aber bei 100° mit Nickel hydriert. Bei dieser um 25—30° höheren Temperatur erfolgte eine hydrierende Spaltung des Glucosids in Piperidin und *d*-Sorbit, der als Hexaacetylverbindung vom Schmp. 98° bis 99° und $[\alpha]_D^{20}$: +9.8° (Chloroform) identifiziert wurde.

3.880 mg Sbst.: 7.085 mg CO₂, 2.11 mg H₂O.

C₁₈H₃₀O₁₂ (434.2). Ber. C 49.75, H 6.03. Gef. C 49.80, H 6.08.

Mutarotation.

Die in der vorstehenden Tafel angegebenen Drehungswerte sind durchwegs im 1-dm-Rohr bei 20° abgelesen worden.

258. Richard Kuhn, Franz Moewus und Dietrich Jerchel: Über die chemische Natur der Stoffe, welche die Kopulation der männlichen und weiblichen Gameten von *Chlamydomonas eugametos* im Lichte bewirken.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für medizin. Forschung, Heidelberg; vorgetragen aus Anlaß des 60-jährigen Bestehens der Münchner Chemischen Gesellschaft in München am 15. Juni 1938.]

(Eingegangen am 22. Juni 1938.)

Die biologisch-botanischen Grundlagen der folgenden Untersuchung sind von F. Moewus, anfangs am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie, Berlin-Dahlem, in der Abteilung von Prof. M. Hartmann, später am Institut für Pathologie des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Medizinische Forschung, Heidelberg, geschaffen worden. Die biologische Seite wird hier nur gestreift, soweit dies für das Verständnis der chemischen Wirkstoffe nötig erscheint. In allen Einzelheiten, die sich auf die Kultur der Algen, die Ausführung des Tests usw. beziehen, wird auf die Arbeiten von F. Moewus verwiesen, die in den Jahrbüchern für wissenschaftliche Botanik erscheinen¹⁾.

1) Das Licht erzeugt Sexualstoffe.

Die unbegeißelten, chlorophyllführenden Gameten der Grünalge *Chlamydomonas eugametos*, die sich auf Agar befinden, bekommen, wenn man sie in wäßriger Suspension belichtet, bewegliche Geißeln und kopulieren. Trennt man die wäßrige Lösung, in der die Gameten belichtet wurden, ab und setzt sie einer Dunkelkultur zu, so erhalten die Gameten — ohne daß Licht auf sie trifft — bewegliche Geißeln, und es kommt zur Kopu-

¹⁾ vergl. auch F. Moewus, Arch. Protistenkunde 80, 469 [1933].