

306. Heinz Ohle und Klaus Tessmar: Synthesen mit 5.6-Anhydro-monoaceton-glucose, VI. Mittel, ¹⁾: 6-Alkyläther der Glucose.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 26. Juli 1938.)

Durch Umsetzung von 5.6-Anhydro-monoaceton-glucose (I) mit Methylalkohol und Natriummethylat und nachfolgende Abspaltung des Acetonrestes hatten Ohle und v. Vargha²⁾ eine krystallisierte Methylglucose vom Schmp. 143—144⁰ und $[\alpha]_D: +101.2^0 \rightarrow +59.9^0$ erhalten, die mit keiner der damals bekannten Methylglucosen identisch war, insbesondere nicht mit dem sirupösen Material, das Helferich und Becker³⁾ nach der Trityl-Methode gewonnen und als 6-Methyl-glucose angesprochen hatten. Da damals noch keine Veranlassung bestanden hatte, die Zuverlässigkeit der Trityl-Methode in Zweifel zu ziehen, hatten Ohle und v. Vargha ihre krystallisierte Verbindung als 5-Methyl-glucose betrachtet.

Nachdem Hersant und Linnell⁴⁾ bereits Bedenken an der Richtigkeit dieser Auffassung geäußert hatten, erbrachten Levene und Raymond⁵⁾ den Beweis, daß die krystallisierte Verbindung die 6-Methyl-glucose ist, und behaupteten, daß sie mit dem nach der Trityl-Methode bereiteten Produkt identisch sei. Anscheinend haben aber die amerikanischen Autoren den Helferichschen Weg nicht nachgearbeitet und die erhaltenen Produkte direkt verglichen, denn die nach der Helferichschen Beschreibung erhältliche Substanz ist eine so stark verunreinigte 6-Methyl-glucose, daß von einer Identität mit der krystallisierten Verbindung nicht die Rede sein kann. Es erschien uns daher nicht überflüssig, die Ursachen für diese Verschiedenheit ausfindig zu machen, trotzdem Helferich und Günther⁶⁾ diese Frage bereits eingehend diskutiert haben und v. Vargha die wahre 5-Methyl-glucose inzwischen dargestellt hat⁷⁾.

Wir haben zunächst das Verhalten der 6-Trityl-3.5-dibenzoyl-monoaceton-glucose (XIII)⁸⁾ untersucht. Bei der Ablösung der Trityl-Gruppe mit HCl in absol. Chloroform entsteht ein sirupöses Produkt, das die 3.5-Dibenzoyl-monoaceton-glucose (XIV) sein und bei der folgenden Umsetzung mit *p*-Tosylchlorid die bekannte 6-*p*-Tosyl-3.5-dibenzoyl-monoaceton-glucose (XIVa)⁹⁾ liefern sollte. Isoliert wurden indessen nur etwa 8% d. Th. an 5-*p*-Tosyl-3.6-dibenzoyl-monoaceton-glucose ((XVa)⁹⁾, die sich durch besonders große Krystallisationsfähigkeit auszeichnet, während XIVa auch in reinem Zustand schwer krystallisiert. Das sirupöse Spaltprodukt muß also ein Gemisch von XIV und XV darstellen. Unter dem Einfluß des HCl hat eine Umesterung der 5-ständigen Benzoylgruppe nach der 6-Stellung stattgefunden.

Kocht man nun eine Benzol-Lösung dieses sirupösen Dibenzoat-Gemisches 6 Stdn. mit Silberoxyd und setzt das Produkt erst dann mit *p*-Tosylchlorid um, so erhält man nicht nur XVa, sondern auch in einer Ausbeute von 11.5% d. Th. 3-*p*-Tosyl-5.6-dibenzoyl-monoaceton-glu-

¹⁾ V. Mittel. vergl. B. 71, 27 [1938].²⁾ B. 62, 2435 [1929].³⁾ A. 440, 13 [1924].⁴⁾ Quat. Journ. Pharmac. and Pharmacol. 4, 52 [1931] (C. 1932 I, 2160).⁵⁾ Journ. biol. Chem. 97, 751 [1932].⁶⁾ B. 64, 127 [1931].⁷⁾ B. 69, 2089 [1936].⁸⁾ vergl. Helferich, Moog u. Jünger, B. 58, 878 [1925].⁹⁾ vergl. Ohle, Euler u. Lichtenstein, B. 62, 2885 [1929].

cose (XVIa)¹⁰). Da die Ausbeute an XVa nicht wesentlich geringer ist als bei der direkten Tosylierung des sirupösen Dibenzoat-Gemisches, so muß XVI unter dem Einfluß des Silberoxyds aus XIV entstanden sein. Es hat mithin eine Benzoylwanderung von 3 nach 6 stattgefunden, analog der Umlagerung von 3-Benzoyl-monoaceton-glucose in 6-Benzoyl-monoaceton-glucose¹¹).

Diesem Ergebnis kommt allgemeinere Bedeutung insofern zu als es zeigt, daß Umesterung (in saurem Milieu) und Acylwanderung (in alkalischem Medium) nicht nur einen verschiedenen Reaktions-Mechanismus haben, sondern auch bei mehrfach veresterten Poly-alkoholen an verschiedenen Ester-Gruppen wirksam werden können.

Um so beachtlicher ist die erneute Bestätigung des Helferichschen Befundes, daß 2.3.4-Tribenzoyl- α -methylglucosid (IX) unter den gleichen Bedingungen keine Benzoyl-Wanderung erleidet. Die Ausbeuten an der Tosyl-Verbindung IXa sind sogar nach Kochen mit Silberoxyd noch besser als ohne diese Vorbehandlung. Demgemäß war auch das aus IX bereitete 6-Methyl-2.3.4-tribenzoyl- α -methylglucosid (VIII) identisch mit der auf folgendem Wege aus der kristallisierten 6-Methyl-glucose (III) hergestellten Verbindung.

Durch Benzoylierung von III in Pyridin wurde das Tetrabenzoat IV gewonnen, das mit Bromwasserstoff-Eisessig das sirupöse Bromid VI lieferte. Daraus entstand durch Umsetzung mit absol. Methanol und Silberoxyd das kristallisierte 6-Methyl-tribenzoyl- β -methylglucosid (VII), das mit Titan-tetrachlorid in Chloroform in das 6-Methyl-tribenzoyl- α -methyl-glucosid (VIII) umgelagert wurde.

Auf einer Verunreinigung durch andere Methyl-glucosen kann also das abweichende Verhalten der 6-Methyl-glucose von Helferich und Becker nicht beruhen. Dagegen zeigte sich, daß 1. das 6-Methyl-tribenzoyl- α -methylglucosid vom Schmp. 116—117° nicht einheitlich ist, sondern noch etwa 10% IX enthält, die nach der katalytischen Verseifung nach Zemplén als α -Methyl-glucosid abgeschieden werden können, und daß 2. die Methoxylgruppe gegen Säuren recht empfindlich ist und relativ leicht abgespalten werden kann. Dies zeigt sich besonders bei der Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig auf IV. Dehnt man die Reaktionsdauer auf 20 Stdn. aus, so findet eine glatte Acetolyse zum 6-Acetyl-tribenzoyl-glucosyl-1-bromid (V) statt, das zwar nicht kristallisiert erhalten wurde, aber als 6-Acetyl-tribenzoyl- β -methyl-glucosid¹²) in 70-proz. Ausbeute isoliert werden konnte. Die Abspaltung von Methoxyl-Gruppen durch Bromwasserstoff ist zwar bereits von Hess und Neumann¹³) beschrieben worden, jedoch verwendete er entweder bei 0° gesättigte wäßrige Lösung oder bei 0° gesättigte Lösung in Acetanhydrid. Ob diese leichte Acetolyse durch HBr bzw. Acetylbromid charakteristisch für $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ -Gruppen ist, müssen weitere vergleichende Untersuchungen lehren.

Unter Beachtung dieser Tatsachen gelingt nun auch die Darstellung kristallisierter 6-Methyl-glucose aus IX. Das rohe 6-Methyl-tribenzoyl- α -methyl-glucosid vom Schmp. 116—117° wird durch noch-

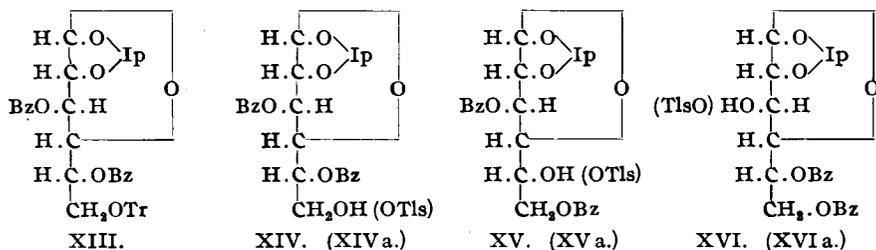
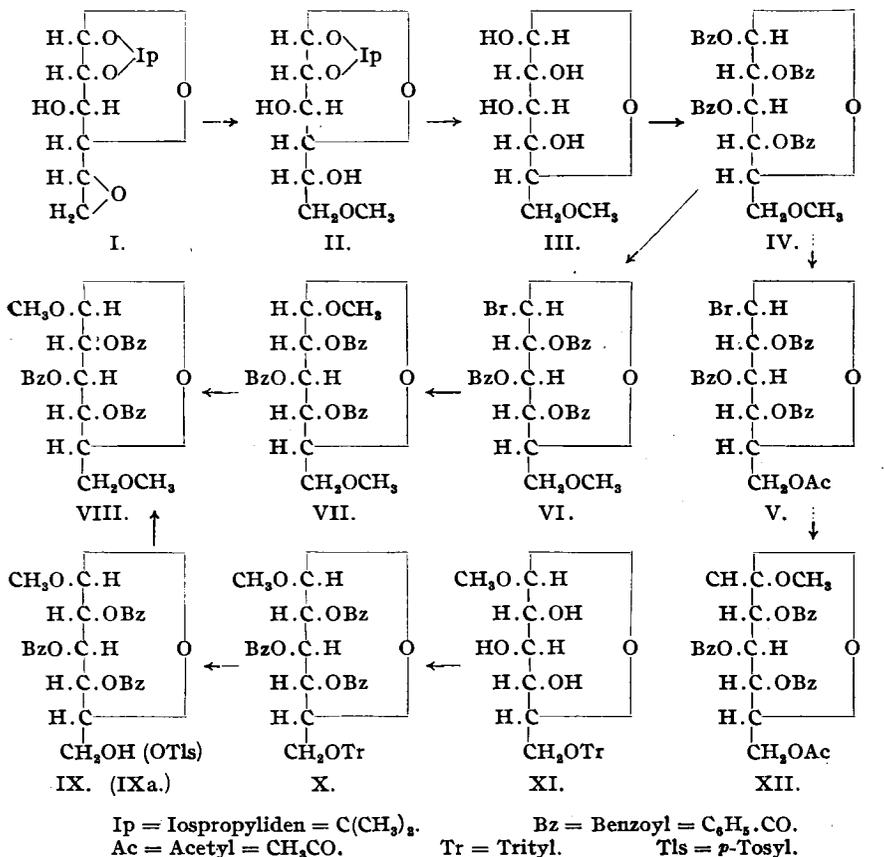
¹⁰) vergl. Ohle u. Dickhäuser, B. 58, 2593 [1925].

¹¹) vergl. Ohle, B. 57, 403 [1924].

¹²) vergl. Bergmann u. Koch, B. 62, 311 [1929].

¹³) B. 68, 1371 [1935].

malige Methylierung in die reine Verbindung VIII vom Schmp. 119—120° übergeführt und nach Zemplén verseift. Das so bereitete 6-Methyl- α -methyl-glucosid blieb zwar noch immer amorph. Die 6-Methyl-glucose erwies sich gegen 10-proz. Salzsäure bis zu 60° als recht beständig. Bei dieser



Temperatur geht die Hydrolyse des Glucosids schnell genug vonstatten, um eine zu weit gehende Zersetzung der 6-Methyl-glucose zu verhindern. Die Ausbeute an reiner 6-Methyl-glucose ist aber auch unter diesen optimalen Bedingungen wesentlich schlechter als bei der viel milderen Hydrolyse der Aceton-Verbindung.

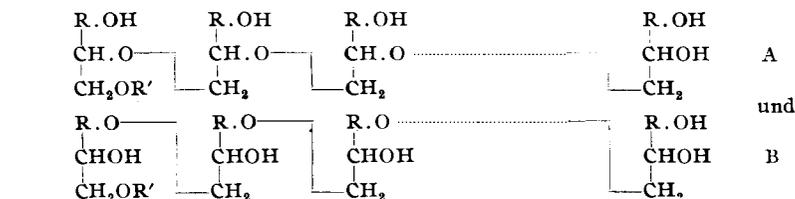
Wir haben nun nach der Methode von Ohle und v. Vargha noch einige andere 6-Alkyl-glucosen dargestellt. Die bei der Addition von Alkoholen an I erzielbaren Ausbeuten an 6-Alkyl-mono-aceton-glucosen hängen im wesentlichen von der Natur der Alkohol-Komponente ab. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich, wenn auch nicht gleichartig, wie bei der Veresterung mit Essigsäure. Die besten Ergebnisse wurden mit Methanol und Benzylalkohol erhalten, dann folgen die primären aliphatischen Carbinole und in weiterem Abstand die sekundären, während die tertiären nur sehr geringe Mengen Additions-Produkt geben. Die mit 1 Mol. Na-Alkoholat in 3 Tagen bei etwa 20° erreichten Ausbeuten sind in Tafel I zusammengestellt.

Vergleicht man diese Zahlen mit den Ausbeuten, die Cretcher und Pittenger¹⁴⁾ bei der Addition von Alkoholen an Äthylenoxyd selbst erzielt haben, so bemerkt man eine entsprechende Differenz zwischen primären und sekundären Carbinolen lediglich bei den beiden Propanolen, und das Methanol fällt ganz aus der Reihe heraus. Diese starke Abweichung dürfte weniger auf die andersartigen Reaktionsbedingungen als auf die Aufarbeitungsweise zurückzuführen sein.

Tafel I.
Ausbeuten bei der Addition von Alkoholen an Äthylenoxyd und I.

Alkohole	mit Äthylenoxyd	mit I
Methanol	26	70
Äthanol	50	44
<i>n</i> -Propanol	50	47
<i>n</i> -Butanol	40	—
<i>n</i> -Amylalkohol	42	—
Isopropanol	31	20
Isobutanol	42	—
tert. Butanol	—	2.2
Benzylalkohol	—	76
Benzhydrol	—	0
Tritanol	—	0

Jedenfalls scheint die Reaktion mit I ein richtigeres Bild von der Reaktionsfähigkeit der Alkohole zu geben als die mit Äthylenoxyd. Es erscheint verlockend, dieses Bild zu den elektrolytischen Dissoziationskonstanten der Alkohole in Beziehung zu setzen, auch wenn sich ein solcher Zusammenhang noch nicht exakt begründen läßt. Denn diese Ausbeutezahlen sind nicht gleichbedeutend mit der Umsatzmenge des Ausgangsmaterials. Neben der Addition findet nämlich noch eine Polymerisation von I statt, wodurch das Ausgangsmaterial restlos verbraucht wird. Es lassen sich 2 verschiedene Typen von Polymerisationsprodukten voraussehen:

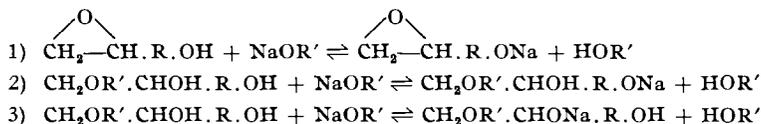


¹⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 46, 1503 [1924].

Wir haben die Konstitution der Polymerisate noch nicht aufgeklärt und können daher noch keine Aussage darüber machen, ob Typus A oder B vorherrscht. In beiden Fällen ist aber der Mechanismus der Polymerisation mit der Addition eines sekundären Carbinols an ein Äthylenoxyd vergleichbar.

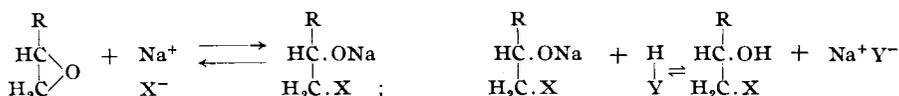
Nimmt man nun an, daß das Carbinol direkt an das Äthylenoxyd addiert wird, so ist bei dem großen Überschuß an Alkohol die Additions-Geschwindigkeit praktisch nur von der Konzentration an I abhängig, während die Geschwindigkeit der Polymerisation nicht nur durch die Konzentration von I, sondern auch durch die des monomolekularen Adduktes (analog II) bestimmt wird. Setzt man weiterhin voraus, daß bei gleichen mol. Konzentrationen die Konstanten der Reaktions-Geschwindigkeit für sekundäre Carbinole, d. h. also auch für die Polymerisation, nahezu gleich sind, so muß die Ausbeute an monomolekularem Addukt die an Polymerisat erheblich überwiegen, weil ja die Konzentration des sekundären Carbinols unter den Versuchsbedingungen sehr viel größer ist als die von I und II.

Erfolgt dagegen die Reaktion durch Addition der Alkoholate, so ist auch die Additions-Geschwindigkeit von den Konzentrationen an I und Alkoholat abhängig, und die Alkoholat-Konzentration ist von gleicher Größenordnung wie die an I und II. Die ursprünglich zugesetzte Alkoholat-Menge wird ferner stark herabgesetzt durch Einstellung der folgenden Gleichgewichte:



In diesem Falle muß also die Ausbeute an Additionsprodukt wesentlich kleiner sein als die an Polymerisat. Wie das Beispiel des Isopropanols zeigt, trifft die 2. Annahme zu. Mit tert. Butanol entsteht anscheinend überhaupt kein monomolekulares Addukt. Die geringen Mengen destillabler Substanz dürften durch Vercrackung von Polymerisationsprodukten gebildet werden.

Demnach ließe sich das Additions-Schema in allgemeiner Form folgendermaßen darstellen:



Ist $X = Y$, so verläuft die Reaktion stets von links nach rechts und zwar unter völliger Umsetzung von I. Die Ausbeute an monomolekularem Addukt wird in erster Linie bestimmt durch das Verhältnis $K_{\text{HX}}/K_{\text{I}}$ der elektrischen Dissoziations-Konstanten von HX einerseits, I bzw. der primär gebildeten 6-Alkyl-mono-aceton-glucose andererseits. Sie ist umso besser, je größer dieses Verhältnis ist.

Ist dagegen $X \neq Y$, so hängt der Reaktionsverlauf nicht nur von dem Verhältnis $K_{\text{HX}}/K_{\text{I}}$, sondern vornehmlich von dem Verhältnis $K_{\text{HX}}/K_{\text{HY}}$ ab. Ist dieses sehr groß, so findet die Reaktion von rechts nach links statt, z. B. wenn für HX *p*-Toluolsulfonsäure oder Halogenwasserstoffe

und für HY Wasser oder Alkohole genommen werden. Ist aber das Verhältnis K_{HX}/K_{HY} gegenüber diesen Beispielen klein, so verläuft die Reaktion von links nach rechts, wie die in der I. Mitteil. beschriebene Addition von Hydrosulfiden in wäßriger Lösung zeigt. Da flüssiger Schwefelwasserstoff bei 20° nicht mit I reagiert, reicht die durch die Reaktion:

$$R.\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{S} = \left[R.\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2 \right]^+ + \text{SH}^-$$

geschaffene SH⁻-Konzentration noch nicht aus, um den Äthylenoxydring zu öffnen.

Das obige Schema hat wegen des unsymmetrischen Baues von I naturgemäß keine unbeschränkte Geltung. Bei Temperaturen in der Nähe von 20° und einer mäßigen Alkoholat-Konzentration (0.5-n. bis 1-n.) wird nur die Bindung O-C₆ gelöst. Unter energischeren Bedingungen muß aber auch mit der Sprengung der Bindung O-C₅ gerechnet werden.

In der Hitze genügen katalytische Mengen Na-Alkoholat, um die Additionsreaktion in wenigen Stunden durchzuführen. Beim Siedepunkt des Methanols verwendeten wir 3% der äquimolekularen Menge. Bei 100° reicht sogar schon das Alkali des Glases aus. Auch Pyridin katalysiert beim Siedepunkt der Alkohole die Reaktion, doch sind die Ausbeuten an monomolekularem Addukt schlechter als bei Anwendung der Alkoholate.

Die aus den 6-Alkyl-mono-aceton-glucosen durch milde Hydrolyse gewonnenen 6-Alkyl-glucosen sind gut krystallisierte Verbindungen. Sie zeigen starke Rechtsdrehung und abnehmende Mutarotation, liegen also in der α -Form vor.

Der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft danken wir für die Gewährung von Mitteln zur Durchführung dieser Untersuchung.

Beschreibung der Versuche.

Umwandlung von 6-Trityl-3.5-dibenzoyl-monoaceton-glucose (XIII) in 5-*p*-Tosyl-3.6-dibenzoyl-monoaceton-glucose (XVa).

Das Ausgangsmaterial (XIII) wurde nach der Vorschrift von Helferich und Mitarbeitern⁸⁾ bereitet und schmolz bei 81—82°. In eine Lösung von 5 g XIII in 25 g absol. Chloroform leiteten wir bei 0° 25 Min. trocknen Chlorwasserstoff ein und dampften — zur Entfernung des HCl unter mehrmaligem Nachgeben von frischem Chloroform — bei 20° im Vak. ein. Die Abscheidung des Tritylchlorids erfolgte nach Helferich durch Umsetzung mit absol. Methanol zu Tritylmethyläther. Um den dabei neu gebildeten HCl möglichst weitgehend zu beseitigen, dampften wir vor dem Absaugen des Trityläthers unter 3-maligem Nachgeben frischen Methanols im Vak. ein. Das schließlich erhaltene sirupöse Dibenzoat-Gemisch reduzierte Fehlingsche Lösung nicht. Es wurde in 30 ccm absol. Pyridin gelöst und nach Zusatz von 3 g *p*-Tosylchlorid 20 Stdn. bei 37° aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgte in üblicher Weise mit Äther und Wasser. Aus der gereinigten ätherischen Lösung isolierten wir einen hellbraunen Sirup, dessen Lösung in 25 ccm Alkohol auf Animpfen 0.35 g Nadelchen vom Schmp. 123° bis 126° abschied, das sind 8% d. Th. Nach 1-maligem Umlösen aus Alkohol war der Schmp. auf 143—144° gestiegen. Das Präparat erwies sich nach Analyse, Drehung und Misch-Schmelzpunkt als identisch mit XVa. Aus den Mutterlaugen ließ sich kein krystallisiertes Material mehr gewinnen.

Umwandlung von 6-Trityl-3.5-dibenzoyl-monoaceton-glucose (XIII) in 3-*p*-Tosyl-5.6-dibenzoyl-monoaceton-glucose (XVIa).

Bis zur Isolierung des sirupösen Dibenzoat-Gemisches wurde der Versuch wie der vorstehend beschriebene ausgeführt. Dieser Sirup wurde in 40 ccm trockenem, thiophenfreiem Benzol gelöst und 6 Stdn. mit 5 g Ag₂O gekocht. Nach Absaugen des Ag₂O dampften wir das Benzol im Vak. ab und behandelten den Sirup mit Pyridin und *p*-Tosylchlorid wie beim vorher beschriebenen Ansatz. Aus der alkohol. Lösung des Reaktionsproduktes krystallisierten diesmal zuerst 0.5 g derbe Nadeln vom Schmp. 149—151° (= 11.5% d. Th.), die nach 1-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 155.5—156° schmolzen und sich auf Grund der Analyse und durch Misch-Schmp. als XVIa erwiesen.

Beim Eindunsten der ersten alkoholischen Mutterlauge schieden sich 0.3 g feiner Nadeln vom Schmp. 140—141.5° ab (= 6.9% d. Th.), die nach 1-maligem Umlösen aus Alkohol bei 143—144° schmolzen und mit XVa identisch waren.

Umwandlung von 6-Trityl-2.3.4-tribenzoyl- α -methyl-glucosid (X) in 6-*p*-Tosyl-2.3.4-tribenzoyl- α -methyl-glucosid (IXa).

60 g X wurden genau nach der Vorschrift von Helferich in 2.3.4-Tribenzoyl- α -methylglucosid (IX) übergeführt, das nach 1-maligem Umlösen aus Äthanol bei 136.5—137.5° schmolz und $[\alpha]_D^{20}$: +49.9° (Chloroform; $c = 1.1032$) zeigte. Das Verfahren wurde später etwas modifiziert (vergl. nächsten Abschnitt). Eine Lösung von 1 g dieses Präparates in 25 ccm absol. Benzol kochten wir mit 1 g Ag₂O 6 Stdn., filtrierten, dampften ein, lösten den Rückstand in 10 ccm absol. Pyridin, gaben 1 g *p*-Tosylchlorid hinzu und arbeiteten nach 20-stdg. Aufbewahren in üblicher Weise auf. Ausb. 0.9 g IXa vom Schmp. 165° (69% d. Th.). Die zum Vergleich ausgeführte direkte Tosylierung des obigen Präparates (1 g) ergab nur 0.75 g IXa (57.5% d. Th.).

Bei der Wiederholung der Spaltung von X wurden die Reaktionsbedingungen von Helferich beibehalten, aber die Aufarbeitung etwas abgeändert. Den nach Abtrennen des Trityl-methyläthers anfallenden Sirup (aus 75 g X) löste man in 70 ccm absol. Äthanol. Da die Lösung noch stark kongosauer war, wurde sie mit 20 ccm Benzin versetzt, was die Krystallisation sehr beschleunigte. Innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. hatten sich 32 g vom Schmp. 141—142° abgeschieden. Aus den Mutterlauen fielen nach Zusatz von weiteren 50 ccm Benzin noch 5 g vom Schmp. 143—144° aus. Zur weiteren Reinigung wurde das gesamte Rohprodukt in 110 ccm siedendem Benzol gelöst und durch Eintropfen von 100 ccm Benzin in 1 Stde. abgeschieden. Danach wurden nochmals 100 ccm Benzin zugefügt und nach 1 Stde. abgesaugt: 34.5 g IX. Schmp. 142—143°; $[\alpha]_D^{20}$: +54.1° (Chloroform; $c = 2.312$).

6-Methyl-2.3.4-tribenzoyl- α -methyl-glucosid (VIII)
aus 2.3.4-Tribenzoyl- α -methyl-glucosid (IX).

32 g IX wurden nach der Vorschrift von Helferich in 32 g Jodmethyl gelöst und mit 40 g frisch gefälltem Ag₂O 24 Stdn. bei 37° auf der Maschine geschüttelt¹⁵⁾. Nach Filtrieren, Auswaschen des Silberschlammes mit Benzol,

¹⁵⁾ Methylierungen größerer Substanzmengen mit Jodmethyl und Silberoxyd sollten nicht in Druckflaschen ausgeführt werden, da bei Verwendung von aktiven Silberoxyd-Präparaten infolge schneller und starker Erhitzung leicht Explosionen eintreten können.

Eindampfen im Vak. wurde der Sirup in 30 ccm Methanol gelöst. Nach 1 Stde. bei 0° hatten sich 24 g vom Schmp. 115—117° abgeschieden. Aus den Mutterlaugen wurden noch 2.7 g vom Schmp. 126—128° und 0.75 g vom Schmp. 126° bis 133° erhalten, die nach Umlösen aus 10 ccm Isopropanol 2.45 g vom Schmp. 126—130° ergaben. OCH₃ Gef. 9.5% und 8.7% ber. für VIII 11.92%. $[\alpha]_D^{25}$: +53.2° (Chloroform; c = 3.421).

Der Schmp. einer Probe des Hauptproduktes stieg nach Umkrystallisieren aus Essigester-Benzin nur auf 116—118° und ließ sich auch durch Umkrystallisieren aus der 4-fachen Menge Isopropanol nicht erhöhen.

1.95 g des Mutterlaugen-Produktes wurden nochmals mit 10 ccm Jodmethyl und 2 g Ag₂O 6 Stdn. gekocht. Nunmehr erhielt man 1.55 g vom Schmp. 119—120°, die den richtigen Methoxylgehalt aufwiesen.

27.1 mg Sbst.: 6.26 ccm n_{10} -Thiosulfat.

Ber. OCH₃ 11.92. Gef. OCH₃ 11.94.

Um nachzuweisen, daß das Produkt vom Schmp. 115—117° ein Gemisch von viel VIII mit etwa 10% IX ist, wurden 0.3347 g des reinen Präparates vom Schmp. 119—120° und 74.4 mg IX aus 5 ccm Methanol umgelöst. Es krystallisierten 0.3326 g vom Schmp. 117—119°, aus den Mutterlaugen 21.0 mg vom Schmp. 117—120°.

Methoxylbestimmung des Hauptproduktes. 31.8 mg Sbst.: 6.85 ccm n_{10} -Thiosulfat.

OCH₃. Ber. für VIII: 11.92. Gef. 11.16. Differenz 0.76.

„ „ IX: 6.13.

5.79.

Die Differenz zwischen gefundenem und berechnetem Methoxylwert entspricht mehr als 10% der Differenz der Methoxylwerte von VIII und IX. Trotz der unbedeutenden Schmp.-Depression dürfte also das Hauptprodukt noch etwa 10% IX enthalten.

24 g des Hauptproduktes vom Schmp. 115.5—117° wurden in 100 ccm absol. Methanol mit 0.12 g Na 1 Stde. gekocht. Nach Eindampfen im Vak. nahm man den Rückstand mit Äther und Wasser auf, neutralisierte gegen Phenolphthalein und dampfte die wäßrige Schicht im Vak. ein. Der Rückstand wurde mit 100 ccm Aceton aufgenommen, NaCl abfiltriert. Beim Vertreiben des Acetons im Vak. blieb ein mit einigen Kryställchen durchsetzter Sirup, der beim Verreiben mit neuem Aceton und 1/2-stdg. Aufbewahren bei 0° 1.1 g vom Schmp. 155—161° abschied. Die Mutterlaugen wurden wiederum im Vak. eingedampft und der Rückstand mit 50 ccm *n*-Butanol über Nacht aufbewahrt. Es hatten sich nochmals 0.2 g Krystalle vom Schmp. 162—165° gebildet. Durch Umkrystallisieren der beiden vereinigten Fraktionen aus 20 ccm *n*-Propanol wurden 0.8 g α -Methylglucosid vom Schmp. 165—168° und $[\alpha]_D^{25}$: +157° erhalten, entsprechend einer Verunreinigung von VIII mit mindestens 8.7% IX. Auch das auf diesem Wege vom α -Methylglucosid befreite 6-Methyl- α -methylglucosid krystallisierte nicht, ebensowenig ein Präparat, das durch katalytische Verseifung der reinen Verbindung VIII vom Schmp. 119—120° erhalten worden war.

Krystallisierte 6-Methyl-glucose aus 6-Methyl- α -methyl-glucosid.

9.1 g VIII (Schmp. 119—120°) wurden zur Abspaltung der Benzoylgruppen mit einer Auflösung von 0.3 g Na in 90 ccm absol. Methanol 1 Stde. gekocht. Den nach Abdestillieren des Methanols im Vak. anfallenden Sirup nahm man

mit Benzol und Wasser auf, säuerte mit verd. HCl an, schüttelte die wäßrige Schicht nochmals mit frischem Benzol aus, neutralisierte die wäßrige Lösung genau mit NaOH, dampfte im Vak. ein und extrahierte das 6-Methyl- α -methylglucosid mit Aceton. Diesmal krystallisierte kein α -Methylglucosid aus. Den nach Abdestillieren des Acetons erhaltenen Sirup löste man in 10-proz. Salzsäure zu 50 ccm: α_D^{20} : $+7.92^\circ$ (1-dm-Rohr). Die Drehung blieb bei 20° während 24 Stdn. konstant und nahm auch bei 38° nur sehr langsam ab; bei 60° ging sie in etwa 40 Stdn. auf $+3.67^\circ$ zurück, ohne daß sich die Flüssigkeit zu stark verfärbte. Da reine 6-Methyl-glucose in 10-proz. HCl [α_D^{20} : $+58.3^\circ$ ($c = 4.937$)] zeigte, entspricht der obige Drehungswinkel einem Gehalt von 3.15 g 6-Methyl-glucose, ber. 3.61 g (die Differenz ist auf Probe-Entnahmen zu Krystallisationsversuchen des Glucosid-Sirups zurückzuführen). Die mit NaOH neutralisierte Lösung wurde nach Entfärbung mit Tierkohle im Vak. eingedampft. Die Extraktion mit Isopropanol lieferte 0.65 g Rohprodukt vom Schmp. $120\text{--}130^\circ$, die nach Umlösen aus 5 ccm absol. Alkohol 0.25 g vom Schmp. $139\text{--}140^\circ$ und [α_D^{20}]: $+101.6^\circ \rightarrow +55.0^\circ$ (Wasser; $c = 1.073$; Gleichgewicht nach 5 Stdn.) ergaben. Ohle und Vargha hatten für reinstes Material gefunden: Schmp. $143\text{--}144^\circ$; [α_D^{20}]: $+101.2^\circ \rightarrow +59.9^\circ$ (letzte Ablesung nach 3 Stdn.). Aus den Mutterlaugen wurde noch 1 g weniger reines krystallisiertes Material isoliert. Da durch zahlreiche Probe-Entnahmen erhebliche Verluste entstanden waren, dürften sich noch bessere Ausbeuten an krystallisiertem Material erzielen lassen, doch sind sie selbst im günstigsten Falle erheblich schlechter als bei der Hydrolyse der 6-Methyl-monoaceton-glucose.

Das reine 6-Methyl-glucosazon ist in kaltem Alkohol so schwer löslich, daß man mit solchen Lösungen keine zuverlässigen Drehungs-Bestimmungen ausführen kann. Dagegen löst sich das Rohprodukt relativ gut in kaltem Alkohol. Ebenso verhielt sich das 6-Methyl-glucosazon, das Ohle und v. Vargha¹⁶⁾ aus 6-Methyl-iso-diaceton-glucose gewonnen hatten, von dem noch eine Probe zu Vergleichszwecken zur Verfügung stand. Aus der kalt bereiteten alkohol. Lösung dieses Präparates schieden sich beim Kratzen an den Gefäßwänden — offenbar infolge Vorhandenseins von Krystallkeimen — bald hellgelbe Flocken feinsten Nadelchen ab, die bei $178\text{--}180^\circ$ schmolzen. Da die letzte Beobachtung erst jetzt gemacht wurde, mußten wir damals die beiden Osazone für verschieden halten.

Tetrabenzoyl-6-methyl-glucose.

Zu einer Lösung von 1.6 g 6-Methyl-glucose in 20 ccm Pyridin gab man 5 g Benzoylchlorid und bewahrte das Gemisch 3 Tage bei 37° auf. Bei der üblichen Aufarbeitung mit Äther und Wasser entstand ein Sirup, aus dessen Auflösung in 20 ccm Methanol 4.5 g Rohbenzoat ausfielen. Nach 2-maligem Umlösen aus demselben Lösungsmittel wurde die reine α -Form in langen Nadeln vom Schmp. $153.5\text{--}154^\circ$ und [α_D^{20}]: $+120.6^\circ$ (Chloroform; $c = 2.024$) erhalten.

31.09 mg Sbst.: 78.60 mg CO₂, 14.20 mg H₂O. — 36.98 mg Sbst.: 3.81 ccm $n_{D,10}$ -Thiosulfat.

C₃₈H₃₀O₁₀ (610.2). Ber. C 68.83, H 4.96, OCH₃ 5.08. Gef. C 68.95, H 5.11, OCH₃ 5.33.

Nimmt man die Benzoylierung mit größeren Mengen und in konzentrierter Lösung vor, so tritt starke Erwärmung ein und man erhält ein an

¹⁶⁾ B. 62, 2425 [1929].

β -Benzoat reicheres Gemisch, aus dem sich die α -Form nicht mehr rein isolieren läßt. So lieferten 8 g 6-Methyl-glucose in 20 ccm Pyridin 21.5 g Tetrabenzoat vom Schmp. 142—144° und $[\alpha]_D^{25}$: +66.9° (Chloroform; c = 2.212).

6-Methyl-2.3.4-tribenzoyl- β -methyl-glucosid.

3.3 g des rohen Tetrabenzoats wurden in 10.2 g Bromwasserstoff-Eisessig gelöst und nach 2 Stdn. in bekannter Weise mit Benzol und Wasser aufgearbeitet. Das 1-Bromhydrin blieb amorph und wurde sogleich mit 60 ccm absol. Methanol und 3.3 g Ag_2O 1.5 Stdn. bis zum negativen Ausfall der Reaktion auf Br-Ionen gekocht. Beim Abdestillieren des Methanols im Vak. hinterblieb ein Sirup, dessen Auflösung in 20 ccm Äthanol Nadelbüschel abschied. Nach nochmaligem Umlösen aus Äthanol wurde 1 g eines Präparates vom Schmp. 99—101° erhalten, das zwar analysenrein, aber sterisch noch nicht ganz einheitlich war.

Daher wurde der Weg über die 1-Chlor-Verbindung nach Pacsu versucht. Eine Lösung von 3.9 g rohem Tetrabenzoat-Gemisch in 40 ccm absol. Chloroform wurde mit 1.5 ccm Titan-tetrachlorid (etwa 2 Mol.) versetzt. Die Flüssigkeit färbte sich sofort gelb und schied allmählich einen gelben Niederschlag ab, der aber bei 50° in 2 Stdn. nur zu einem kleinen Teil wieder in Lösung gegangen war. Daher wurde das Gemisch noch 1.5 Stdn. gekocht. Nach dieser Zeit war zwar der Niederschlag noch immer nicht vollständig verschwunden, aber die Flüssigkeit hatte sich bereits derartig gebräunt, daß von einer Fortsetzung des Kochens Abstand genommen wurde. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein amorphes Produkt, das mit 50 ccm absol. Methanol und 3 g Ag_2O über Nacht aufbewahrt und dann noch 1 Stde. gekocht wurde. Beim Eindampfen im Vak. entstand eine blasige Masse, die nach Auflösen in 10 ccm Methanol 0.6 g Krystalle vom Schmp. 110—111° lieferten. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Äthanol führte zu keiner Erhöhung des Schmp. $[\alpha]_D^{25}$: —22.5° (Pyridin; c = 1.91).

29.64 mg Sbst.: 73.04 mg CO_2 , 14.48 mg H_2O . — 29.2 mg Sbst.: 6.92 ccm n_{10}^{10} -Thio-sulfat.

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_9$ (520.2). Ber. C 66.92, H 5.43, 2OCH_3 11.92. Gef. C 67.21, H 5.47, 2OCH_3 12.25.

Zur Umwandlung in das α -Glucosid wurden 0.25 g des β -Glucosids vom Schmp. 99—101° mit 0.5 g Titan-tetrachlorid und 30 ccm absol. Chloroform 45 Min. gekocht und in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus der Auflösung der Reaktionsproduktes in 5 ccm Alkohol krystallisierten 0.2 g 6-Methyl-2.3.4-tribenzoyl- α -methyl-glucosid vom Schmp. 115—117° und $[\alpha]_D^{25}$: +115.6° (Pyridin; c = 1.748). Die Mischung mit einem Präparat von VIII, das nach dem Helferichschen Verfahren bereitet worden war, gab keine Schmp.-Erniedrigung.

6-Acetyl-2.3.4-tribenzoyl- β -methyl-glucosid (XII) aus 6-Methyl-tetrabenzoyl-glucose (IV).

Eine Lösung von 20 g Tetrabenzoat-Gemisch in 60 ccm Bromwasserstoff-Eisessig wurde 20 Stdn. bei etwa 20° aufbewahrt. Die übliche Aufarbeitung mit Benzol und Wasser führte zu einem Sirup des Bromkörpers V, der mit 200 ccm Methanol und 15 g Ag_2O 2 Stdn. bei 20°, dann 1 Stde. auf dem Wasserbad behandelt wurde. Die methylalkoholische Lösung hinterließ beim Eindampfen im Vak. einen blasigen Rückstand, der nicht

beim sofortigen Verreiben mit Alkohol krystallisierte, wohl aber nachdem er 2 Tage bei 20° aufbewahrt worden war. Nunmehr krystallisierten aus der Auflösung in 200 ccm Alkohol 12.5 g XII vom Schmp. 148—150° = 69.6% d. Th. Durch nochmaliges Umlösen aus absol. Alkohol stieg der Schmp. auf 150—151°.

$[\alpha]_D^{20}$: —21.3° (Pyridin; $c = 2.02$). $[\alpha]_D^{20}$: —5.0° (Chloroform; $c = 3.026$).

25.0 mg Subst.: 2.68 ccm n_{10} -Thiosulfat.

$C_{30}H_{28}O_{10}$ (548.2). Ber. OCH_3 5.66. Gef. OCH_3 5.55.

Mit einem aus Tribenzoyl-lävoglucosan dargestellten Vergleichspräparat gab das obige Material keine Schmp.-Depression.

Darstellung der 6-Alkyl-monoaceton-glucosen.

Die Versuche wurden durchweg so ausgeführt, daß 5 g mit einer Auflösung von 0.5 g Na in dem entsprechenden Alkohol bei Zimmertemperatur 3 Tage stehen blieben. Die Menge des Alkohols war entsprechend der Löslichkeit von I verschieden: 50 ccm Äthanol, 75 ccm *n*- und Iso-propanol, 100 ccm Benzylalkohol. In den ersten 3 Beispielen wurde die Flüssigkeit gegen Phenolphthalein mit verd. H_2SO_4 neutralisiert, Na_2SO_4 abfiltriert und das Filtrat im Vak. eingedampft. Den Rückstand extrahierte man mit Äther, dampfte ein und destillierte im Hochvakuum. Beim Ansatz mit Benzylalkohol wurde die Reaktionsflüssigkeit 2-mal mit Wasser gewaschen, wobei ein Teil des Benzyläthers in die wäßrige Schicht ging. Er ließ sich daraus durch Zusatz konz. KOH wieder abscheiden und mit Äther ausschütteln. Die benzylalkoholische und ätherische Lösung wurden vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. bzw. im Hochvakuum eingedampft.

Die Konstanten der Verbindungen sind in Tafel 2 zusammengestellt. Als Siedepunkte sind die Bad-Temperaturen angegeben. Sämtliche Drehungen wurden in Chloroform-Lösung bestimmt.

Tafel 2. Konstanten der 6-Alkyl-monoaceton-glucosen.

Alkyl-Gr.	Sdp./mm	Schmp.	Form	$[\alpha]_D^{20}$; c	C		H	
					ber.	gef.	ber.	gef.
Äthyl	150—160°/0.15	56—58°	Nadeln Ae.-PAe.	+4.8°; 3.632	53.18	53.16	8.12	8.11
<i>n</i> -Propyl . . .	170—180°/0.15	—	Sirup	—7.3°; 1.908	54.92	54.80	8.45	8.64
Isopropyl . .	162—170°/0.10	65.5—67°	Nadeln Ae.-Bzn.	+6.6°; 3.009	54.92	54.86	8.45	8.54
Benzyl	220—140°/0.15	78.5—79°	Nadeln Ege. + Bzn.	+2.0°; 2.408	61.90	62.11	7.15	7.12

Ae. = Äther, PAe. = Petroläther, Bzn. = Benzin, Ege. = Essigester.

Um die Bildungsbedingungen der 6-Alkyl-mono-aceton-glucosen zu studieren, wurden noch folgende Versuche durchgeführt:

1) 5 g I wurden mit 50 ccm Methanol + 8 ccm einer Na-Methylatlösung, enthaltend 19.2 mg Na (= 3.4 Mol-%) 30 Min. gekocht. Ausbeute 4 g 6-Methyläther.

2) 5 g I und 50 ccm Äthanol enthaltend 14.4 mg Na (= 2.6 Mol-%) geben nach 1-stdg. Kochen 2.7 g Äthyl-äther.

3) 5 g I wurden mit 75 ccm Isopropanol, enthaltend 0.5 g Na 45 Min. gekocht. Die Flüssigkeit färbte sich tief braun; sie war ein Sirup, aus dem sich bei 170°/0.14 mm kein Isopropyl-äther abdestillieren ließ. Erst bei 200° Bad-Temperatur gingen unter Zersetzung des Produktes und merklichem Druckabfall 0.45 g Isopropyl-äther über. Er dürfte durch Zersetzung eines Polymerisationsproduktes entstanden sein.

4) 0.5 g Na wurden in 50 ccm siedendem tert. Butanol gelöst, auf etwa 40° abgekühlt und mit 5 g I versetzt. Das Gemisch blieb eine Woche bei dieser Temperatur stehen, wurde dann mit Chloroform verdünnt und mit Wasser ausgeschüttelt. Der aus dem Chloroform isolierte Sirup destillierte nicht bis 200°/0.1 mm. Oberhalb dieser Bad-Temperatur trat wiederum Zersetzung ein, und es gingen 0.15 g eines teilweise krystallisierenden Öls über, das vermutlich den 6-tert.-Butyläther der Monoaceton-glucose darstellt.

5) 1 g I wurden mit 20 ccm Methanol und 2 Tropfen Pyridin 140 Min. gekocht, wobei starke Bräunung eintrat. Ausb. 0.4 g 6-Methyl-äther.

6) 1 g I wurden mit 20 ccm Methanol im Rohr 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Ausbeute 0.5 g 6-Methyl-äther.

7) 1 g I wurden mit 10 g tert. Butanol und 2 Tropfen Pyridin 20 Min. gekocht. Die Zersetzung des Sirups begann erst bei 260°/0.2 mm unter starkem Druckabfall, so daß kein Destillat mehr aufgefangen werden konnte. Bei Verwendung von Pyridin als Katalysator tritt also anscheinend eine weitergehende Polymerisation ein als bei Anwendung von Na-Alkoholaten.

Darstellung der 6-Alkyl-glucosen.

Die Hydrolyse der Aceton-Verbindungen erfolgte durchweg durch 2-stdg. Kochen ihrer Lösung in der 10- bis 20-fachen Menge 50-proz. Essigsäure. Die freien Zucker krystallisierten bereits beim Eindampfen der Flüssigkeit im Vakuum. Die Äthyl- und *n*-Propyl-glucose wurden aus Alkohol, die Isopropyl- und Benzyl-glucose aus Essigester umkrystallisiert. Die Produkte (Nadeln) waren nach einmaligem Umlösen analysenrein. Ihre Schmp. waren jedoch nicht scharf und lagen bei langsamen Erhitzen tiefer als die angegebenen Werte. Sie dürften daher noch nicht die sterisch ganz reinen α -Formen der 6-Alkyl-glucosen darstellen. Die Drehungen wurden sämtlich in wäßriger Lösung bestimmt. Die Mutarotation war in allen Fällen nach 3 Stdn. beendet. Ihre Konstanten und Analysenzahlen zeigt Tafel 3.

Tafel 3. Konstanten der 6-Alkyl-glucosen.

Alkyl-Gr.	Schmp. °	[α] _D ²⁰	c	C		H	
				ber.	gef.	ber.	gef.
Äthyl	161—165°	+84.8° → +51.1°	1.321	46.13	46.21	7.75	7.97
<i>n</i> -Propyl	118—120°	+84.2° → +48.9°	2.352	48.65	48.35	8.17	8.13
Isopropyl	123—125°	+80.3° → +49.4°	2.490	48.65	48.85	8.17	8.36
Benzyl	92—93.5°	+70.2° → +39.3°	1.680	57.76	57.79	6.70	6.79