

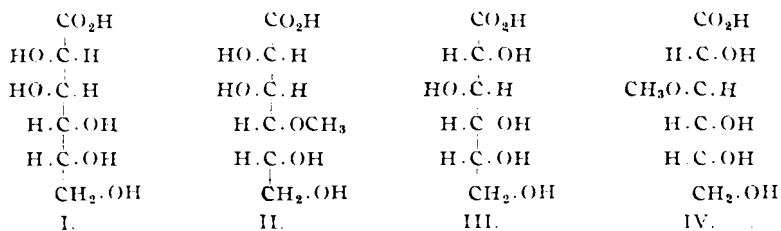
53. Otto Th. Schmidt, Catharina Carolina Weber-Molster und Helen Hauss: Über den Gültigkeitsbereich optischer Drehungsregeln in der Zuckergruppe, II. Mitteil.*): 4-Methyl-*D*-mannonsäure und 3-Methyl-*D*-gluconsäure.

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

(Eingegangen am 3. März 1943.)

Die Drehungszunahme, die eine α -Oxy-säure beim Übergang zum Amid oder Phenylhydrazid erfährt, ist nach W. Kuhn¹⁾ darauf zurückzuführen, daß die $-\text{CO}\cdot\text{NH}_2$ -Bande im Gegensatz zur Bande der Carboxylgruppe in diesen Verbindungen stark anisotrop ist. Schon die (optisch) sehr geringfügige Änderung der Carboxylgruppe bei der Salzbildung von α -Oxy-säuren führt zu einer Drehungszunahme. In den bisher untersuchten Fällen wurde immer eine Drehungsverschiebung von der freien Säure über das Salz zum Amid oder Phenylhydrazid beobachtet²⁾. Diese Reihenfolge ist verständlich und sogar zu erwarten, weil eben die $-\text{COO}^-$ -Gruppe der $-\text{COOH}$ -Gruppe noch viel näher steht, als die Amid- oder Phenylhydrazid-Gruppe.

Bei 4-Methyl-mannonsäure (II) finden wir die Reihenfolge verkehrt. Die molare Drehung des Salzes ist stärker (nach links) verschoben als die des Amids oder Phenylhydrazids. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der 3-Methylgluconsäure (IV).



M_{D}^{20}	freie Säure 0	Na-Salz 0	Amid 0	Phenylhydrazid 0
I	— 2 ³⁾	— 19.2 ⁴⁾	— 33.5 ⁵⁾	— 30 ⁶⁾
II	— 50.5	— 4.6	+ 24.5	+ 30
III	— 13 ⁷⁾	— 22.5 ⁸⁾	+ 61 ⁹⁾	+ 35 ⁷⁾
IV	— 19.7 ¹⁰⁾	+ 36 ¹⁰⁾		— 5.2 ¹⁰⁾

* I Mitteil.: Journ. prakt. Chem. [2] **152**, 190 [1939].

¹⁾ K. Freudenberg, Stereochemie, Leipzig u. Wien 1933, S. 410.

²⁾ O. Th. Schmidt, A. **483**, 118 [1930]; O. Th. Schmidt u. C. C. Weber-Molster, A. **515**, 53 [1935].

³⁾ J. U. Nef, A. **403**, 303 [1919].

⁴⁾ P. A. Levene u. G. M. Meyer, Journ. biol. Chem. **26**, 355 [1916].

⁵⁾ W. E. van Wijk, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **40**, 232 [1921].

⁶⁾ P. A. Levene, Journ. biol. Chem. **59**, 123 [1924].

⁷⁾ K. Rehorst, B. **61**, 170 [1928].

⁸⁾ O. E. May, S. M. Weisberg u. H. T. Herrick, C. **1930** I, 2389.

⁹⁾ C. S. Hudson u. S. Komatsu, Journ. Amer. chem. Soc. **41**, 1141 [1919].

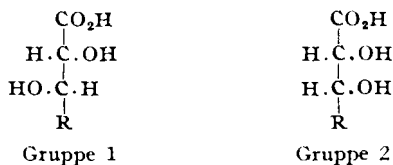
¹⁰⁾ O. Th. Schmidt u. A. Simon, Journ. prakt. Chem. [2] **152**, 198 u. 199 [1939].

Wenn wir die zusammengehörenden molaren Drehungen von *d*-Mannonsäure (I) und ihrem 4-Methyläther (II) vergleichen, so finden wir annähernde Übereinstimmung der Differenzen II-I bei den freien Säuren (52.5), den Amiden (58.1) und den Phenylhydraziden (60) mit einem Durchschnittswert von 57, nicht dagegen bei den Salzen (23.8). Die Anomalie der 4-Methylmannonsäure ist also nicht beim Amid oder Phenylhydrazid zu suchen, sondern beim Salz.

Für das Amid (Phenylhydrazid) scheint dies verständlich. Zwar ändert die Methoxylgruppe in 4-Stellung die Drehung der Mannonsäure insgesamt recht beträchtlich; doch ist diese Gruppe von der Carboxylgruppe so weit entfernt, daß sie deren Drehungsbetrag nicht wesentlich zu beeinflussen vermag. Der Übergang von der freien Säure zum Amid (Phenylhydrazid) wirkt sich also auf die Drehung der methylierten Verbindung kaum anders aus, als es bei der nicht methylierten der Fall ist.

Beim Übergang der freien Säure zum Salz entsteht ein Ion. Die Ionenladung wirkt auf den Rest des Moleküls noch auf größere Entfernung ein als eine ungeladene Gruppe. Sie zieht also auch das asymmetrische Zentrum am C-Atom 4 in Mitleidenschaft, und die Verschiedenheit der Methoxylgruppe gegenüber der Hydroxylgruppe kommt in einer ungleichen Drehungsänderung der beiden Verbindungen bei der Salzbildung zum Ausdruck, zumal diese Gruppen ihrerseits polar sind und durch das von der $-\text{COO}^-$ -Gruppe ausgehende Feld orientiert werden können.

Grundsätzlich trifft diese Erklärung auch für die Anomalie des Natriumsalzes der 3-Methylgluconsäure (IV), die wir mit *d*-Gluconsäure (III) vergleichen, zu. Freilich wird hier die Beurteilung dadurch erschwert, daß die Verbindungen III und IV auch beim Vergleich der Phenylhydrazide keine Ähnlichkeit erkennen lassen. Das ist erklärlich, weil die Änderung von der Gluconsäure zu ihrem 3-Methyläther schon in beträchtlicher Nähe des das optische Verhalten der Aldonsäuren am meisten bestimmenden C-Atoms 2 durchgeführt worden ist. Der Unterschied zwischen den beiden Säuren III und IV ist vergleichbar demjenigen zwischen *l*-Arabon-, *d*-Xylon-, *d*-Glucon- und *d*-Galaktensäure (Gruppe 1) einerseits und *l*-Mannon-, *d*-Gulon- und *d*- α -Glucoheptonsäure (Gruppe 2) andererseits. Diese beiden Gruppen von Aldonsäuren unterscheiden sich bei gleicher räumlicher Anordnung des

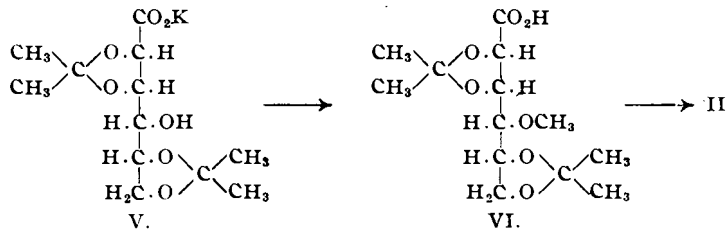


C-Atoms 2 durch entgegengesetzte Konfiguration am benachbarten 3. Kohlenstoffatom. Bei Gruppe 1 beträgt die Differenz der molaren Drehungen von Amid und freier Säure rund 80° , bei Gruppe 2 dagegen etwa 40° ¹¹⁾. In beiden Fällen ist der Drehungsbetrag der Amid-(Phenylhydrazid)-Gruppe schon wesentlich durch die Natur des C-Atoms 3 mitbestimmt. Selbst geringe Verschiedenheiten an diesem C-Atom haben daher verschiedenartige Rückwirkungen auf die Drehung der Amide (Phenylhydrazide).

¹¹⁾ W. Kuhn u. K. Freudenberg, Stereochemie, Leipzig u. Wien 1933, S. 430.

Hinzu kommt bei der Salzbildung der 3-Methyl-gluconsäure noch der am Beispiel der 4-Methyl-mannonsäure besprochene Einfluß der Ionenladung, so daß auch bei Verbindung IV die Drehungsverschiebung wie bei II, und anders als bei den nicht substituierten Aldonsäuren von der freien Säure über das Phenylhydrazid zum Salz erfolgt¹²⁾.

Zur Darstellung der 4-Methyl-mannonsäure (II)¹³⁾ methylierten wir diaceton-mannonsaures Kalium (V)¹⁴⁾ mit Dimethylsulfat und Natronlauge zu 4-Methyl-diaceton-mannonsäure (VI) und spalteten aus dieser Verbindung die Acetongruppen ab. Über die Konstitution der so erhaltenen 4-Methyl-mannonsäure kann kein Zweifel bestehen, da die Lage der Isopropylidengruppen der Diaceton-mannose in 2.3- und 5.6-Stellung sicher steht¹⁵⁾.



Nachdem die 4-Methyl-mannonsäure auf diesem Wege dargestellt und untersucht war, haben wir zu ihrer Gewinnung auf die umständliche und verlustreiche Reindarstellung der Zwischenstufe VI verzichtet und aus dem rohen Methylierungsprodukt die Acetongruppen abgespalten. Durch sein vorzügliches Krystallisationsvermögen läßt sich das δ -Lacton der 4-Methyl-mannonsäure leicht von nicht methylierter Mannonsäure trennen.

Beschreibung der Versuche.

4-Methyl-diaceton-mannonsäure.

Zu 12.5 g trockenem diaceton-mannonsaurem Kalium¹⁴⁾ wurden bei 70° unter mechanischem Rühren 50 ccm 10-n. Natronlauge und anschließend 24 ccm Dimethylsulfat gegeben; anfangs auftretende Krusten wurden so in Lösung gebracht. Darauf wurden nochmals 50 ccm Natronlauge zugefügt und 24 ccm Dimethylsulfat innerhalb 15 Min. zugetropft. Dies wurde noch 3-mal wiederholt, so daß insgesamt 250 ccm 10-n. Natronlauge und 120 ccm Dimethylsulfat zur Anwendung kamen. Die Temperatur wurde so lange auf 70° gehalten, dann nach Zusatz von 250 ccm Wasser rasch auf 80° gesteigert. Dann wurde das Erhitzen eingestellt und das Reaktionsgemisch nach etwa 1 Stde. auf -5° abgekühlt. Nun wurde die Hauptmenge des Alkalis mit 30-proz. Schwefelsäure neutralisiert, wobei die Temperatur nicht über +10° steigen durfte. Die noch schwach alkal. Lösung wurde nach Abtrennung des ausgeschiedenen Natriumsulfats im Scheide-

¹²⁾ Hrn. W. Kuhn, der uns bei der Deutung der behandelten Anomalien behilflich war, möchten wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank sagen.

¹³⁾ Diese Verbindung wurde schon 1934 dargestellt und zur Ausarbeitung der Molybdatmethode zur Bestimmung der Konfiguration von α -Oxy-säuren herangezogen (O. Th. Schmidt u. C. C. Weber-Molster, A. 515, 66 [1935]).

¹⁴⁾ H. Ohle u. G. Behrend, B. 58, 2590 [1925].

¹⁵⁾ K. Freudenberg u. A. Wolf, B. 58, 300 [1925]; H. Ohle u. G. Behrend, l. c.

trichter mit 250 ccm Äther überschichtet; nun erst wurde die organische Säure durch weiteren Zusatz von Schwefelsäure ganz in Freiheit gesetzt (kräftige Blaufärbung zugefügter Kongolösung) und rasch ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit wenig Eiswasser gewaschen und zum schnellen Trocknen 2-mal mit frisch geglühtem Natriumsulfat je 1 Stde. auf der Maschine geschüttelt. Die äther. Lösung wurde anschließend bei gewöhnlichem, schließlich bei vermindertem Druck eingedampft und hinterließ in der Regel 6—9 g rohe 4-Methyl-diaceton-mannonsäure. Das kristalline Rohprodukt löste sich in wenig absol. Äther, während unmethyliert gebliebene oder durch Verlust von Acetongruppen veränderte Ausgangssubstanz schwerer löslich ist und auf diese Weise wenigstens z. Tl. abgetrennt werden konnte.

Trotzdem ist die weitere Reinigung des Rohproduktes mühsam und verlustreich, weil beim Umkrystallisieren aus Petroläther durch die eigene Acidität der Säure schon eine teilweise Abspaltung der Acetongruppen bewirkt wird. Das Rohprodukt wurde nach Verjagen des Äthers 3-mal mit je 300 ccm Petroläther (Sdp. 40—60°) ausgekocht, wobei alles in Lösung ging. Die beste Fraktion, etwa 1.5 g, schmolz bei 100—103°; sie lieferte bei nochmaliger Umkrystallisation 1 g lange, sehr dünne, farblose, glänzende Nadelchen, die bei 103—104¹⁶⁾ (konstant) schmolzen. 4-Methyl-diaceton-mannonsäure löst sich leicht in Wasser, Äther, Alkohol und Chloroform und ist in Petroläther schwer löslich.

$C_{13}H_{22}O_7$ (290.17). Ber. C 53.76, H 7.64, OCH_3 10.67.
Gef. .. 53.72, 53.75, .. 7.42, 7.17, .. 12.28, 12.69, 12.47¹⁷⁾.

$[\alpha]_D^{20}$: $-1.46^0 \times 5/1 \times 0.2587 = -28.2^0$ (Chloroform).

$[\alpha]_D^{20}$: $-0.82^0 \times 5,1 \times 0.2488 = -16.5^0$ (Wasser, 10 Min. nach Auflösung).

Die Drehung der 4-Methyl-diaceton-mannonsäure in Wasser ändert sich durch die Abspaltung der Acetongruppen infolge der eigenen Acidität der Säure und hat bei 20° in 30 Tagen den Gleichgewichtswert von 4-Methyl-mannonsäure und ihrem δ -Lacton, nämlich +94.3° (auf das Lacton berechnet, vergl. unten) erreicht.

Der Methyl ester der 4-Methyl-diaceton-mannonsäure, aus der Säure mit Diazomethan erhalten, bildet farblose, kleine rautenförmige Krystalle, die bei 49—53° schmelzen und bei 95—99° und 0.002 mm sieden.

$C_{14}H_{24}O_7$ (304.2). Ber. C 55.23, H 7.96, $(OCH_3)_2$ 20.38.
Gef. .. 54.85, .. 8.01, .. 21.03.

$[\alpha]_D^{20}$: $+0.39^0 \times 5/1 \times 0.7439 = +2.6 \pm 0.6^0$ (Methanol).

Die alkalische Verseifung des Methyl esters ergab 4-Methyl-diaceton-mannonsäure vom Schmp. 103—104°.

4-Methyl-mannonsäure- δ -lacton.

2 g 4-Methyl-diaceton-mannonsäure oder deren Ester wurden mit 40 ccm $n_{D,2}^{20}$ -HCl 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde darauf

¹⁶⁾ Schmelzpunkte unkorrigiert.

¹⁷⁾ Die zu hohen Methoxylwerte kommen von einer kleinen Menge Isopropyljodid, das aus den abgespaltenen Acetongruppen stammt, und zusammen mit dem Methyljodid in die Vorlage gelangt. Wie besondere Versuche zeigten, ergab auch Diaceton-mannonsäure- γ -lacton 0.73, 1.16, 1.38% und Diaceton-mannose 1.66, 2.41% Methoxyl.

unter vermindertem Druck bis auf wenige Kubikzentimeter eingeengt und die Salzsäure unter Zusatz von Alkohol im Vak. vertrieben. Der Rückstand krystallisierte aus Alkohol in farblosen, derben Prismen, aus Essigester in glänzenden Nadeln. Ausb. 0.8 g (70% d. Th.).

4-Methyl-mannonsäure- δ -lacton schmilzt bei 164—165° und ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer und in Essigester sehr schwer löslich.

$C_7H_{12}O_6$ (192.1). Ber. C 43.73, H 6.30, OCH₃ 16.14.
Gef. „ 43.76, 43.97, „ 6.31, 6.34, „ 16.23, 16.41.

$[\alpha]_D^{20}$: $+3.25^0 \times 5/1 \times 0.1101 = +162.3^0$ (Wasser, Anfangsdrehung).

Die Drehung des Lactons in Wasser nimmt rasch ab. Nach 24 Stdn. beträgt sie $+113^0$, nach 104 Stdn. $+94.3^0$ (ber. auf Lacton). Der Verlauf der Lactonöffnung entspricht weitgehend dem beim 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-mannonsäure- δ -lacton¹⁸⁾.

Drehung des Natriumsalzes: Zu 0.2997 g Lacton (1.56 M.M.) wurden im 5-cm-Meßkölbchen 1.56 cm *n*-NaOH gefügt und mit Wasser zu 5 cm aufgefüllt. Die Lösung wurde $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. auf 20° abgekühlt und polarisiert. $c = 0.2997 \times 232.1/192.1 = 0.362$ g.

$[\alpha]_D^{20}$: $+0.14^0 \times 5/1 \times 0.362 = +2 \pm 0.4^0$. $[M]_D^{20}$: $2 \times 232.1/100 = +4.6^0$.

Drehung der freien Säure: 4 cm der Natriumsalz-Lösung wurden mit 0.64 cm 2-*n*. Salzsäure versetzt, mit Wasser zu 5 cm aufgefüllt und sofort polarisiert. $c = 4 \times 0.2997 \times 210.1/5 \times 192.1 = 0.262$ g.

$[\alpha]_D^{20}$: $+1.26^0 \times 5/1 \times 0.262 = +24 \pm 0.4^0$. $[M]_D^{20}$: $+24 \times 210.1/100 = +50.4^0$.

Phenylhydrazid der 4-Methyl-mannonsäure.

0.2 g Lacton wurden mit 0.11 g Phenylhydrazin und 1 cm Wasser $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgut, ein gelber Sirup, wurde über Nacht im Exsiccator aufbewahrt und krystallisierte beim Verreiben mit Äther. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Essigester wurden 0.17 g reines Produkt erhalten. Farblose, sehr dünne Härchen vom Schmp. 147 bis 148°; leicht löslich in Wasser, Alkohol und Pyridin, etwas schwerer in Aceton, schwer löslich — auch in der Hitze — in Essigester und Chloroform, nahezu unlöslich in Äther und Benzol.

$C_{13}H_{20}O_6N_2$ (300.16). Ber. OCH₃ 10.33, N 9.33. Gef. OCH₃ 10.22, N 9.49.

$[\alpha]_D^{20}$: $+0.21^0 \times 5/1 \times 0.1039 = +10^0$ (Wasser). $[M]_D^{20}$: $+30^0$.

Amid der 4-Methyl-mannonsäure.

In eine Suspension von 0.6 g Lacton in 20 cm absol. Alkohol wurde Ammoniak eingeleitet. Das Lacton ging bald in Lösung, die nun auf 0° gebracht und mit Ammoniak gesättigt wurde. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht bei 0° stehen und wurde dann im Vak. eingedampft. Der weiße, halbkristalline Rückstand krystallisierte beim Verreiben mit trockenem Äther vollständig. Das Rohprodukt, bei 168° schmelzend, wurde aus 140 cm absol. Alkohol umkrystallisiert. Ausb. 0.36 g. Das Amid krystallisiert aus

¹⁸⁾ H. D. K. Drew, E. H. Goodyear u. W. N. Haworth, Journ. chem. Soc., London 1927, 1237.

Alkohol in farblosen Prismen, die bei 176° schmelzen. In Wasser ist es leicht löslich und geht verhältnismäßig rasch in das Ammoniumsalz über.

$C_7H_{15}O_6N$ (209.1). Ber. OCH_3 14.82, N 6.70. Gef. OCH_3 14.48, N 6.82.

$[\alpha]_D^{20}$: $+0.37^\circ \times 5/1 \times 0.1573 = +11.7^\circ$ (Wasser, Anfangsdrehung). $[M]_D$: $+24.5^\circ$. $[\alpha]_D^{20}$: $+0.06^\circ \times 5/1 \times 0.1573 = +1.6^\circ$ (Ende nach 21 Tagen; diese Drehung entspricht dem Ammoniumsalz).

Darstellung des 4-Methyl-mannonsäure- δ -lactons aus roher 4-Methyl-diaceton-mannonsäure¹⁹⁾: 12.5 g diaceton-mannonsaures Kalium wurden, wie oben beschrieben, methyliert. Es wurden 6–9 g Rohprodukt erhalten, das in der Regel vollständig krystallisierte. 6 g dieses Rohprodukts wurden mit 60 ccm $n/2$ -HCl 5 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Darauf wurde die Lösung im Vak. eingengt und zur Entfernung der Salzsäure wiederholt mit Alkohol — ebenfalls im Vak. — eingedampft. Der schließlich erhaltene krystalline Rückstand wurde 3-mal mit 200 ccm Essigester 20 Min. ausgekocht. Die Essigester-Lösungen schieden insgesamt 3 g reines 4-Methyl-mannonsäure- δ -lacton vom Schmelzpunkt 164–165° aus, während die Mutterlaugen beim Einengen 0.5 g Mannonsäure- γ -lacton vom Schmp. 149–151° ergaben. Ausb. an 4-Methyl-mannonsäure- δ -lacton 40–58% d. Th., bezogen auf diaceton-mannonsaures Kalium.

Auch über die Phenylhydrazide lassen sich die Säuren dank dem erheblichen Unterschiede in der Löslichkeit dieser Verbindungen in Alkohol gut trennen, doch bietet dieser Weg keinen Vorteil. Wir verzichten daher auf seine Beschreibung.

54. Otto Th. Schmidt und Hertha Müller: 4-Methyl-*d*-mannose*).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]
(Eingegangen am 3. März 1943.)

E. Pacsu und C. v. Kary haben im Jahre 1929¹⁾ folgende Darstellung der 4-Methylmannose beschrieben: Mannose-dibenzylmercaptal wird acetoniert und liefert neben einer krystallisierten Monoaceton-Verbindung, die abgetrennt wird, eine sirupöse Diaceton-Verbindung, welcher die Autoren die Konstitution eines 2,3,5,6-Diaceton-mannose-dibenzylmercaptals zuerteilen. Diese sirupöse Substanz wird mit Dimethylsulfat methyliert; aus dem erhaltenen sirupösen Monomethyl-diaceton-mannose-dibenzylmercaptal werden die Acetongruppen und Mercaptanreste abgespalten und so eine sirupöse Monomethylmannose erhalten, deren Phenylhydrazon und Äthylglykosid krystallisierten, und deren Phenylsazon identisch war mit dem Phenylsazon einer ebenfalls von E. Pacsu²⁾ dargestellten vermeintlichen 4-Methyl-*d*-glucose. Nachdem inzwischen von verschiedenen Seiten³⁾ festgestellt worden ist, daß die 4-Methyl-glucose Pacsus in Wirklichkeit 2-Methyl-glucose ist, muß die angebliche 4-Methyl-mannose Pacsus ebenfalls die 2-Methyl-Verbindung sein⁴⁾.

¹⁹⁾ Ausgearbeitet von Frl. H. Müller (vergl. die folgende Mitteilung).

* H. Müller, Dissertat., Heidelberg 1940.

¹⁾ B. **62**, 2811 [1929].

²⁾ B. **58**, 1455 [1925].

³⁾ P. A. Levene, G. M. Meyer u. A. L. Raymond, Science [New York] **73**, 291 [1931]; Journ. biol. Chem. **91**, 497 [1931]; R. Schinle, B. **64**, 2361 [1931]; **65**, 315 [1932]; J. Munro u. E. G. V. Percival, Journ. chem. Soc. London **1935**, 873.

⁴⁾ Vergl. hierzu: J. Munro u. E. G. V. Percival, Journ. chem. Soc. London **1936**, 640.