

121. Otto Th. Schmidt, Alfred Distelmaier und Hans Reinhard: Die Konstitution der Dimethylen-glucose Lobry de Bruyns und der Monomethylen-glucose von Tollens

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 21. März 1953)

Dimethylen-glucose wurde kristallisiert erhalten. Ihre Konstitution entspricht derjenigen der Isodiaceton-glucose; die 6-Stellung ist unbesetzt, was u. a. aus der Umwandlung in eine Dimethylen-glucuronsäure hervorgeht. Die 6-Acetyl-dimethylen-glucose wird durch Kaliumpermanganat in phosphorsaurer Lösung zum 6-Acetyl-monomethylen-glucose-carbonat-(1.2) oxydiert, aus dem eine Monomethylen-glucose erhalten wird, die Fehlingsche Lösung reduziert und ein Monomethylen-glucose-phenylosazon liefert. In ihr ist die Methylengruppe in 3.5-Stellung gebunden, da sie nur 1 Mol. Natriumperjodat verbraucht. Die zweite Methylengruppe der Dimethylen-glucose sitzt in 1.2-Stellung.

Für die Monomethylen-glucose von Tollens wird ein neues einfacheres Darstellungsverfahren angegeben. Sie enthält die Methylengruppe in 4.6-Stellung, wie sich aus dem Verbrauch von 2 Moll. Perjodat unter Bildung von 2 Moll. Ameisensäure ergibt.

Vor 50 Jahren beschrieben C. A. Lobry de Bruyn und A. v. Ekenstein¹⁾ eine Reihe von Methylenzuckern, darunter auch eine sirupöse Dimethylen-glucose, deren Konstitution bisher nicht aufgeklärt worden ist. Die Lösung dieser Aufgabe wurde vor etwa 10 Jahren²⁾ begonnen und jetzt³⁾ vollendet. Inzwischen haben auch L. Hough, J. K. N. Jones und M. S. Magson⁴⁾ wertvolle Beobachtungen über Dimethylen-glucose mitgeteilt.

Zur Darstellung der Dimethylen-glucose bedienten wir uns mit Vorzug der Arbeitsweise, die T. Reichstein und A. Größner⁵⁾ für die Gewinnung der Dimethylen-sorbitose angegeben haben. Die so erhaltene Dimethylen-glucose zeigte, auch nach wiederholter Destillation im Hochvakuum, keine Neigung zur Kristallisation. Die spez. Drehung in absol. Alkohol betrug +32°. Wir hielten es für möglich, daß die mangelnde Kristallisationsneigung ihre Ursache darin haben könnte, daß die Methylenierung der Glucose zu einem Gemisch mehrerer isomerer Dimethylen-Verbindungen führt, welches sich durch Destillation nicht trennen läßt. Deshalb stellten wir einige kristallisierte Abkömmlinge dar, so das Tosylat Ib, das Jodhydrin und ferner das Azobenzoat Id. Aus dem Tosylat bereiteten wir durch Umsetzung mit Kaliumacetat und Essigsäureanhydrid das Acetat Ic. Dasselbe Acetat haben die englischen Autoren⁴⁾ unmittelbar aus Glucose, Polyoxymethylen, Eisessig und Schwefelsäure erhalten und so die Dimethylenglucose bequemer und leichter zugänglich gemacht als bisher.

Nach der Abspaltung der Acetylgruppe ergab sich ein farbloser Sirup, der im Hochvakuum destilliert wurde und nach längerem Stehen kristallisierte. Nachdem wir Impfkristalle hatten, konnten wir auch ohne den Umweg über das Acetat die im Hochvakuum destillierte Dimethylen-glucose weitgehend zur Kristallisation bringen. Die Verbindung schmilzt bei 63° und zeigt die spez. Drehung von + 43.8° in absol. Äthanol.

¹⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas. 22, 159 [1903].

²⁾ Mit A. Distelmaier; vergl. FIAT Review, Präp. org. Chem., Bd. II, S. 90, Dieterichsche Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden 1948.

³⁾ H. Reinhard, Dissertat. Heidelberg, 1953.

⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 1525.

⁵⁾ Helv. chim. Acta 17, 311 [1934].

Die Abkömmlinge der Dimethylen-glucose (Tosylat usw.) tragen den Substituenten in 6-Stellung, denn nur diese ist in ihr frei. Das ergibt sich daraus, daß Dimethylen-glucose mit Methyljodid methyliert (Ie), nach Abspaltung der Methylengruppen in 6-Methyl-glucose^{6,7)} übergeführt wird. Es wird ferner bewiesen durch die jetzt durchgeführte Umwandlung in Dimethylen-glucuronsäure (II) mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung.

Bei der Aufklärung der Konstitution der Dimethylen-xylose⁸⁾ war die bemerkenswerte Beobachtung gemacht worden, daß von den beiden Methylengruppen dieser Verbindung nur eine, nämlich die am C-Atom 1 angreifende, von Kaliumpermanganat in phosphorsaurer Lösung in die Carbonatgruppen umgewandelt wird, während die andere unangegriffen bleibt. Die gleiche Reaktion konnten wir nun auch bei der 6-Acetyl-dimethylen-glucose durchführen. Wir erhielten 6-Acetyl-3.5-monomethylen-glucose-carbonat (III), eine schön kristallisierte Verbindung. Die Carbonatgruppe läßt sich leicht abspalten. Entweder verwendeten wir hierzu die berechnete Menge Bariumhydroxyd und erhielten 6-Acetyl-3.5-monomethylen-glucose (IV b) oder wir spalteten mit Natriummethylat die Acetyl- und Carbonatgruppe gleichzeitig ab und erhielten Monomethylen-glucose (IV a). Beide reduzieren Fehlingsche Lösung, wie übrigens auch das Carbonat, das ja in alkalischer Lösung sofort hydrolysiert wird. Daraus geht hervor, daß die zu CO oxydierte Methylengruppe über Sauerstoff am C-Atom 1 gebunden war. Von 6-Acetyl-monomethylen-glucose vermochten wir kein kristallisiertes Osazon zu erhalten. Dies gelang indessen bei der Monomethylen-glucose selbst. Damit ist gezeigt, daß eine Methylengruppe die 1- und 2-Stellung des Zuckers besetzt hatte.

Für die Haftstellen der zweiten Methylengruppe verblieben noch die Oxygruppen 3, 4 und 5. Da die Kombination 4.5 wegen der furanoiden oder pyranoiden Ringstruktur unmöglich ist, blieb noch zwischen der 3.5-Bindung (IV a) und der 3.4-Bindung (V) zu entscheiden. Erwies sich schon beim Betrachten des Modells (Stuart-Kalotten) die 3.4-Stellung als äußerst unwahrscheinlich, so konnte die 3.5-Anordnung der zweiten Methylengruppe durch das Verhalten der Monomethylen-glucose gegen Natriumperjodat bewiesen werden. Die Verbindung, wie übrigens auch die 6-Acetyl-monomethylen-glucose, verbraucht genau 1 Mol. Perjodat. Auf den ersten Blick könnte man vermuten, daß die beiden Formeln IV a und V in gleicher Weise den Verbrauch nur eines Mols. Perjodat rechtfertigen würden. Indes ist bekannt, daß freie Zucker von Perjodat (nicht Bleitetraacetat!) ohne Behinderung durch den Lactolring so gespalten werden, als lägen sie in der offenen Oxyaldehyd-Form vor^{9, 10)}, so daß man bei Formel V den Verbrauch von 2 Moll. Perjodat erwarten muß. Somit hat die Dimethylen-glucose die Formel einer 1.2.3.5-Dimethylen-glucosfuranose (Ia).

⁶⁾ B. Helferich u. J. Becker, Liebigs Ann. Chem. 440, 1 [1924].

⁷⁾ K. Freudenberg u. G. Hüll, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 237 [1941].

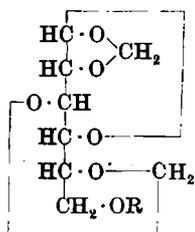
⁸⁾ O. Th. Schmidt u. G. Nieswandt, Chem. Ber. 82, 1 [1949].

⁹⁾ P. Fleury u. J. Lange, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 196, 1416 [1933]; J. Pharmac. Chim. [8] 18, 470 [1933].

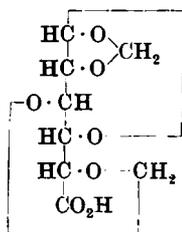
¹⁰⁾ P. Karrer u. K. Pfachler, Helv. chim. Acta 17, 766 [1934].

Die aus dieser Dimethylen-Verbindung erhaltene Monomethylen-glucose (IV a) ist sicher verschieden von der Monomethylen-glucose, die B. Tollens¹¹⁾ beschrieben hat. Wir haben die Tollenssche Verbindung als Nebenprodukt der Dimethylen-glucose erhalten, als wir Glucose in wäßriger Formalin-Lösung mit Schwefelsäure kochten. Wie schon Tollens berichtet, reduziert sie Fehlingsche Lösung und gibt ein Osazon, das von dem oben beschriebenen aber verschieden ist. Sie muß die Methylengruppe in 4.6-Stellung tragen (VI), da sie 2 Moll. Perjodat verbraucht, wobei 2 Moll. Ameisensäure entstehen.

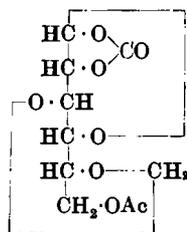
Eine dritte Monomethylen-glucose haben Lobry de Bruyn und A. v. Ekenstein¹⁾ beschrieben, die bei 140–150° schmilzt und vielleicht nicht einheitlich ist. Da sie weder Fehlingsche Lösung reduziert, noch mit Phenylhydrazin reagiert, dürfte sie vermutlich die 1.2-Monomethylen-Verbindung sein, oder diese vorwiegend enthalten.



I

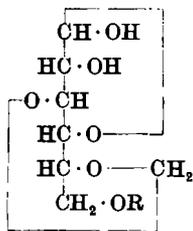


II

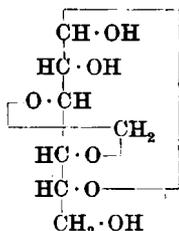


III

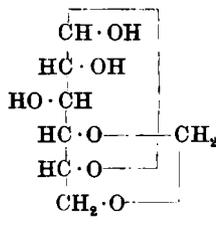
- a) R = H
 b) R = SO₂·C₆H₄·CH₃
 c) R = COCH₃
 d) R = CO·C₆H₄·N:N·C₆H₅(p)
 e) R = CH₃



IV



V



VI

- a) R = H b) R = COCH₃

Dem Bundeswirtschaftsministerium danken wir aufrichtig für die Gewährung von ECA-Mitteln, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die einer Sachbeihilfe.

¹¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 2585 [1899].

Beschreibung der Versuche

I.) 1.2.3.5-Dimethylen-glucose (Ia)

1.) Sirupöse Dimethylen-glucose (D.¹²): 40 g Glucose, 200 g Polyoxymethylen und ein Gemisch von je 140 g konz. Schwefelsäure und Wasser werden in einem weithalsigen 1-l-Kolben gut vermischt und im Phosphorsäurebad langsam erhitzt, bis bei etwa 130° Badtemperatur Auflösung eintritt. Dann wird im fließenden Wasser und durch Einwerfen von Eisstückechen rasch abgekühlt, in eine eisgekühlte konz. Kaliumcarbonat-Lösung (107 g K₂CO₃) eingegossen und auf p_H 7 neutralisiert. Die festen Bestandteile, Kaliumsulfat und überschüss. Polyoxymethylen, werden abgesaugt und mit Äthanol gewaschen; die Filtrate werden i. Vak. auf etwa 100 ccm eingeeengt. Erneut ausgefallene feste Stoffe werden abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Zur Trennung von Mono- und Dimethylen-glucose wird die wäbr. Lösung im Flüssigkeitsextraktor 24 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Der getrocknete Chloroformextrakt wird i. Vak. zum Sirup eingedampft und dieser i. Hochvak. destilliert. Nach zweimaliger Destillation wird ein farbloser Sirup vom Sdp._{0,015} 122–124° erhalten. Der Sirup löst sich leicht in Chloroform, Methanol, Äthanol, Essigester, Aceton, Eisessig, Pyridin und Tetrahydrofuran, etwas schwerer in Benzol, Äther und Wasser und ist nahezu unlöslich in Cyclohexan und Petroläther; Ausb. etwa 25% d. Theorie. $[\alpha]_D^{20}$: +32.0 ± 1° (in absol. Äthanol; c = 2.5).

C₈H₁₂O₆ (204.2) Ber. C 47.06 H 5.92 Gef. C 46.84 H 5.90

2.) 6-Tosyl-dimethylen-glucose (Ib; D.): 8.9 g sirupöse Dimethylen-glucose (1/23 Mol) und 13.5 g p-Toluolsulfonsäure-chlorid (1/19 Mol) werden in 19 ccm absol. Pyridin 15 Stdn. bei 40° aufbewahrt. Zu der dunklen Lösung wird dann allmählich Wasser gegeben, bis das zuerst ausfallende salzsaure Pyridin wieder gelöst ist und die Tosyl-Verbindung sich -- zunächst ölig und dunkel gefärbt -- abgeschieden hat. Die wäbr. Lösung wird abgegossen und das Öl mit Eiswasser durchgeknetet, bis es erstarrt. Die Rohausbeute von 13.5 g wird zweimal aus 200 bzw. 150 ccm Methanol (gegebenenfalls unter Verwendung von Tierkohle) umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt durchschnittlich 16–25% d. Theorie. Die 6-Tosyl-dimethylen-glucose (Ib) bildet schöne, farblose Prismen, die bei 112°¹³ schmelzen. Sie löst sich leicht in Chloroform und Aceton, schwer in Äther; in der Hitze löst sie sich beträchtlich in Methanol, Äthanol, Benzol und Petroläther; $[\alpha]_D^{20}$: +45.3 ± 1° (in Aceton, c = 1.7).

C₁₅H₁₈O₈S (358.4) Ber. C 50.25 H 5.06 S 8.95
Gef. C 50.58, 50.41 H 5.24, 5.13 S 8.69

3.) 6-Desoxy-6-jod-dimethylen-glucose (D.): 2 g Tosyl-Verbindung und 1.5 g getrocknetes Natriumjodid werden in 20 ccm trockenem Aceton gelöst und 36 Stdn. im Bombenrohr auf 125° erhitzt. Das ausgeschiedene toluolsulfonsaure Natrium wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Die vereinigten, dunkelgelben, acetonischen Lösungen werden auf etwa 1/5 ihres Volumens eingeeengt und tropfenweise mit Wasser versetzt. Es scheidet sich zunächst ein Öl ab, das nach kurzem Stehen in langen Prismen kristallisiert. Darauf wird die Fällung durch weiteren allmählichen Zusatz von Wasser vervollständigt. Die rohen Kristalle (1.4 g), mit wenig Wasser gewaschen, schmelzen bei 94°. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol ist der Schmelzpunkt bei 96.5 bis 97° konstant, aber die Kristalle sind noch leicht bräunlich. Aus Cyclohexan werden sie rein weiß erhalten (0.9 g) und schmelzen bei 97–97.5°; $[\alpha]_D^{20}$: +57.0 ± 1.5° (in Aceton, c = 1.6).

C₈H₁₁O₅J (314.1) Ber. C 30.59 H 3.53 J 40.41 Gef. C 30.99 H 3.56 J 40.03

4.) 1.2.3.5-Dimethylen-6-acetyl-glucose (Ic; D.): 3.6 g Tosyl-Verbindung und 6 g Kaliumacetat werden mit 60 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die dunkelrote Lösung erstarrt beim Erkalten. Der Kolbeninhalt wird abgesaugt und das Gemisch von überschüss. Kaliumacetat und Kaliumtosylat mit Essigsäureanhydrid ausgewaschen. Das Filtrat wird mit Eiswasser allmählich auf etwa 3 l verdünnt.

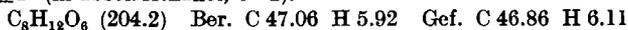
¹²) Der Anteil der Mitarbeiter ist jeweils durch ein zugesetztes D. bzw. R. gekennzeichnet. ¹³) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Zuerst scheidet sich eine kleine Menge eines dunklen Öls ab, das teilweise erstarrt und über Nacht fest wird. Diese dunkelbraune Substanz kann aus Methanol umkristallisiert werden, bildet farblose Kristalle vom Schmp. 187°, wurde aber wegen ihrer geringen Menge nicht weiter untersucht. Das Filtrat hiervon wird i. Vak. zur Trockne gedampft. Es hinterbleibt ein Gemisch von Kaliumsalzen und der Dimethylen-6-acetyl-glucose. Es wird im Exsiccator gut getrocknet, auf eine Allihnsche Fritte gebracht und mit 20 ccm siedendem absol. Äther extrahiert. Die äther. Lösung scheidet beim Abkühlen auf -10° die krist. Acetyl-Verbindung aus, die abgesaugt und mit eisgekühltem Isopropanol gewaschen wird. Die Kristallisation aus einer zweiten Extraktion mit 10 ccm Äther wird mit der ersten vereinigt. Das gesamte Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute an reiner Substanz betrug 2.1 g (85% d.Th.).

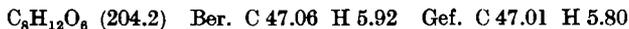
Dimethylen-6-acetyl-glucose bildet farblose Kristalle, die bei 106° schmelzen. Sie löst sich leicht in Benzol, Chloroform, Aceton, Dioxan und Tetrahydrofuran, schwerer in Methanol und Äthanol; in der Hitze löst sie sich ziemlich schwer in Äther, Isopropanol, *n*-Butanol und Cyclohexan; in Petroläther ist sie sehr schwer löslich. $[\alpha]_{D}^{20} +50.6 \pm 1^{\circ}$ (in absol. Aceton, $c=2$).



5.) Kristallisierte 1.2.3.5-Dimethylen-glucose (Ia, R.): 4.8 g vorstehender Acetyl-Verbindung wurden heiß in 25 ccm absol. Methanol gelöst. Zur siedenden Lösung wurde 1 ccm einer 2-proz. Natriummethylat-Lösung (in Methanol) gefügt und 2 Min. weiter erhitzt. Darauf wurde i. Vak. eingedampft und der zurückbleibende, leicht bräunliche und etwas trübe Sirup in absol. Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wurde filtriert und zur Trockne gedampft. Der Rückstand destillierte bei $122-124^{\circ}/0.005$ Torr. Das farblose, wasserklare Destillat (2.8 g, 70% d.Th.) gibt die gleichen Analysenwerte wie die unter I, 1) beschriebene Verbindung, besitzt aber eine etwas höhere Drehung. $[\alpha]_{D}^{20} +41.2 \pm 1^{\circ}$ (in absol. Äthanol, $c=2$).



Nach mehreren Monaten Stehens bei Raumtemperatur kristallisierte der Sirup. Eine kleine Menge wurde aus Toluol oder Cyclohexan, die beide schwer lösen, in der Hitze umkristallisiert, die Hauptmenge in wenig Essigester gelöst, bis zur Trübung mit Petroläther (Sdp. $60-90^{\circ}$) versetzt und angeimpft. Darauf kristallisierte die Dimethylenglucose in kleinen farblosen Prismen, deren Abscheidung durch weiteren Zusatz von Petroläther vervollständigt wurde. Die Verbindung wurde mehrfach, zuletzt aus Toluol, umkristallisiert; sie schmolz bei 63° . Sehr leicht löslich in Chloroform, Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Tetrahydrofuran und Wasser, leicht auch in absol. Äther, wenig in Toluol und Kohlenstofftetrachlorid und auch heiß sehr schwer in Cyclohexan und Petroläther. Die Verbindung reduziert Fehlingsche Lösung nicht; $[\alpha]_{D}^{20} +43.8 \pm 1^{\circ}$ (in absol. Äthanol, $c=1.4$).



Nachdem auf diese Weise Impfkristalle der Dimethylen-glucose gewonnen waren, konnten dest. Sirupe dieser Verbindung auch ohne Umwandlung in die Acetyl-Verbindung leicht zur Kristallisation gebracht werden. Dabei betrug die Ausbeute in der Regel etwa 50% des Sirupgewichtes und etwa 10–15%, ber. auf eingesetzte Glucose.

6.) Dimethylen-6-[*p*-azo-benzoyl]-glucose (Id; R.): 5 g sirupöser Dimethylen-glucose werden in 125 ccm absol. Pyridin mit 4.2 g (70% d. ber. Menge) *p*-Azobenzol-carbonsäurechlorid versetzt. Es tritt sofort Auflösung ein. Die Reaktionslösung wird 72 Stdn. bei 37° aufbewahrt, bleibt dann, mit einigen ccm Wasser vermischt, noch 1 Stde. stehen und wird nun i. Vak. eingedampft. Der trockene Rückstand wird zur Kristallisation mit Wasser angerieben, darauf mit viel Wasser versetzt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die rohe, im Exsiccator getrocknete Azobenzoyl-Verbindung wird in 100 ccm Chloroform gelöst und durch eine Säule ($l=10$ cm, $d=1$ cm) von Aluminiumoxyd (nach Brockmann) geschickt, wobei eine geringe Menge von Azobenzol-carbonsäure zurückgehalten wird. Der Durchlauf wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand im Soxhlet-Apparat aus 300 ccm Äthanol umgelöst. Bei weiterem Umkristallisieren aus Methanol oder Isopropanol ändert sich der Schmelzpunkt nicht.

Die Azobenzoyl-Verbindung bildet orangerote, zu Büscheln vereinigte Nadeln, die bei 162.5° schmelzen. Sie ist gut löslich in Chloroform und Tetrahydrofuran, weniger gut in Essigsäureanhydrid, Essigester, Dioxan und Aceton; warm löst sie sich in Isopropanol, Äthanol, Methanol, Cyclohexan, Toluol, Benzol und Ligroin, in Wasser ist sie unlöslich. Die Ausbeute beträgt 5.5 g (54.5% d.Th., bez. auf Dimethylen-Verbindung, 79%, bez. auf das eingesetzte Azobenzoylchlorid). $[\alpha]_D^{20}$: $+44.8^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (in Chloroform, $c=2$), $[\alpha]_D^{20}$: $+33.8^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (in Chloroform, $c=2$).

$C_{21}H_{20}O_7N_2$ (412.4) Ber. C 61.16 H 4.89 N 6.79 Gef. C 61.15 H 4.89 N 6.75

7.) Verseifung der Azobenzoyl-Verbindung Id (R.): 2 g der fein zerriebenen Azobenzoyl-Verbindung werden in 85 ccm Methanol und 15 ccm 25-proz. methanol. Kalilauge 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird vom ausgeschiedenen azobenzol-carbonsauren Kalium abfiltriert und mit $2n$ HCl schwach angesäuert. Dabei fällt noch die restliche Azobenzol-carbonsäure aus, die abgetrennt wird. Das farblose Filtrat wird i.Vak. eingedampft; aus dem zurückbleibenden Sirup wird das Kaliumchlorid durch mehrfaches Auflösen, Filtrieren und Wiedereindampfen in absol. Äthanol abgetrennt. Der Sirup wird bei $123.5\text{--}125^{\circ}/0.005$ Torr destilliert; Ausb. 0.6 g (58% d.Th.). Die Verbindung kristallisiert auf Animpfen leicht. Insgesamt ist die Ausbeute an krist. Dimethylen-glucose auf diesem Weg etwas größer als auf dem Weg über die Tosyl- und Acetyl-Verbindung.

II.) 6-Methyl-1.2.3.5-dimethylen-glucose (Ie) und Überführung in 6-Methyl-glucosazon (D.)

2 g sirupöse Dimethylen-glucose wurden nach der Methode von I. E. Muskat¹⁴⁾ mit Kalium und Methyljodid in flüssigem Ammoniak methyliert. Das erhaltene Reaktionsprodukt destillierte bei $95\text{--}97^{\circ}/0.03$ Torr als farbloser Sirup; $[\alpha]_D^{20}$: $+32.2^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (Methanol, $c=2.4$).

$C_9H_{14}O_6$ (218.2) Ber. C 49.54 H 6.46 OCH_3 , 14.22 Gef. C 49.61 H 6.79 OCH_3 , 14.08

Die Verbindung ist neuerdings von Hough, Jones und Magson⁴⁾ kristallisiert erhalten worden (Schmp. 46° ; $[\alpha]_D$: $+45^{\circ}$ (in Wasser, $c=1.14$)).

1.09 g der sirupösen Methyl-Verbindungen wurden zur Abspaltung der Methylengruppen in 50 ccm n H_2SO_4 bei einer Ölbadtemperatur von $110\text{--}120^{\circ}$ unter Durchleiten von Wasserdampf so lange erhitzt, bis im Destillat kein Formaldehyd mehr nachzuweisen¹⁵⁾ war (5.5 Stdn.). Darauf wurde die Schwefelsäure mit Bariumcarbonat entfernt. Die Lösung enthielt, mit Hypojodit titriert, 775 mg Zucker, auf welche berechnet die spez. Drehung $+48.4^{\circ}$ (in Wasser, $c=7.75$) betrug. Sie wurde i.Vak. zum Sirup eingedampft und nach der Methode von F. Weygand¹⁶⁾ unter Zuhilfenahme von 700 mg p -Toluidin in das Phenylsazon übergeführt. Dieses schmolz nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton + Wasser und Äthanol + Wasser bei $184\text{--}186^{\circ}$, ergab im Gemisch mit 6-Methyl-glucose-phenylsazon¹⁷⁾ keine Schmelzpunkterniedrigung und zeigte eine spez. Drehung von -69° (in absol. Äthanol, $c=0.9$).

III.) Dimethylen-glucuronsäure (II; R.)

2.6 g (13 mMol) krist. Dimethylen-glucose werden in 32 ccm Wasser, welches 1.5 g Kaliumhydroxyd enthält, gelöst und unter Kühlung mit Eiswasser und Rühren mit einer Lösung von 3.2 g Kaliumpermanganat (20 mMol) in 65 ccm Wasser versetzt. Das Oxydationsmittel wird sehr rasch entfärbt, wobei die Temperatur auf etwa 10° ansteigt. Nach einer Stunde wird vom abgeschiedenen Mangandioxyd abgesaugt und mit warmem Wasser nachgewaschen. Das mit Kohlendioxyd neutralisierte Filtrat wird zur

¹⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **56**, 693, 2449 [1934]; vergl. auch L. Schmid u. A. Waschkau, Mh. Chem. **49**, 107 [1928].

¹⁵⁾ E. Rimini, Bull. Soc. chim. France [3] **20**, 896 [1898]; S. B. Schryver, Proc. Roy. Soc. [London] **82**, 226 [1910].

¹⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1284 [1940].

¹⁷⁾ B. Helferich u. E. Günther, Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 1276 [1931].

Entfernung etwa nicht umgesetzter Dimethylen-glucose einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt, dann i. Vak. etwas eingeengt. Nun wird bei 0° mit wenig konz. Salzsäure mineralisauer gemacht und mehrmals mit je 30 ccm Essigester ausgeschüttelt. Die Essigester-Lösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. auf ein kleines Volumen eingeengt. Auf Zusatz von Petroläther (Sdp. 60–90°) kristallisiert die (Dimethylen-glucuronsäure nach Animpfen in Form farbloser Prismen aus (1.8 g). Sie wird mehrfach aus Essigester + Petroläther, dann aus Toluol umkristallisiert. Die Säure schmilzt bei 153° und ist sehr leicht löslich in Wasser, Essigester und Aceton, leicht löslich in Äther, kalt schwer in Chloroform und heiß kaum löslich in Benzol, etwas reichlicher in Toluol. Die Ausbeute an reiner Verbindung beträgt 1.0 g (36% d.Th.). Die Verbindung reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze; $[\alpha]_D^{20}$: +76.9 ± 1° (in Wasser, c=1.3). $C_8H_{10}O_7$ (218.2) Ber. C 44.04 H 4.62 CO_2H 1.00 Gef. C 44.30 H 4.69 CO_2H 1.03, 1.03

IV.) 3.5-Monomethylen-6-acetyl-glucose-carbonat-(1.2) (III; R.)

10.5 g Kaliumpermanganat (die zur Oxydation einer Methylengruppe ber. Menge) werden in einem Gemisch von 75 ccm Wasser und 4.5 ccm 85-proz. Phosphorsäure gelöst und auf 95° erhitzt. Diese Lösung wird unter starkem Rühren in eine ebenfalls 95° heiße Lösung von 12.3 g 1.2.3.5-Dimethylen-6-acetyl-glucose in 125 ccm Wasser eingegossen. Nach einer Induktionszeit von wenigen Sekunden beginnt die lebhaftete Umsetzung. Durch zeitweiliges Eintauchen des Reaktionsgefäßes in Eiswasser wird das Aufschäumen eingedämmt und die Temperatur auf 80–90° gehalten. Das Permanganat ist innerhalb weniger Minuten verbraucht. Die noch heiße Flüssigkeit wird sofort vom Mangandioxyd abgesaugt und scheidet beim Erkalten rasch die Carbonat-Verbindung III in schönen farblosen langgestreckten Prismen aus. Diese werden abgesaugt, noch bevor nicht umgesetzte Dimethylen-acetyl-glucose auszukristallisieren beginnt, was in der Regel erst nach 24 Stdn. eintritt. Nach Umkristallisieren aus Wasser oder Äthanol schmilzt das Carbonat konstant bei 127° (Zers.). Ausb. durchschnittlich 2.4 g (18.5% d.Th., 23% ber. auf umgesetztes Ausgangsmaterial). Es lohnt sich nicht, die Mutterlauge auf Carbonat zu verarbeiten. Indessen erhält man aus ihr durch Extraktion mit Chloroform durchschnittlich 2.3 g Ausgangsstoff (Schmp. 101–102° statt 104°) zurück.

Das Monomethylen-6-acetyl-glucose-carbonat ist ziemlich leicht löslich in Chloroform, Aceton und Essigester, schwer löslich in Wasser, Methanol, Äthanol und *n*-Butanol, sehr schwer löslich in Äther, Petroläther und Cyclohexan. Die Verbindung reduziert (infolge alkal. Hydrolyse) Fehlingsche Lösung. Eine warme wäfr. Lösung scheidet auf Zusatz von Baryt-Lösung sofort Bariumcarbonat aus. Bei Besprühen eines auf Papier aufgetragenen Tropfens der acetonischen Lösung mit Anilin-phthalat tritt keine Reaktion ein, mit ammoniakalischer Silber-Lösung dagegen nach kurzer Zeit Dunkel-färbung. Im absteigenden Chromatogramm auf Whatman-1-Papier mit dem Gemisch Butanol: Eisessig: Wasser (4:1:5) läuft die Verbindung mit einem R_F -Wert von 0.71 ± 0.04 (Indicator: ammoniakal. Silber-Lösung). $[\alpha]_D^{20}$: +67.8 ± 1° (in absol. Aceton, c=1), +50.2 ± 2° (in Chloroform, c=1.2).

$C_{10}H_{12}O_8$ (260.2) Ber. C 46.16 H 4.65 Gef. C 46.10 H 4.78

V.) 3.5-Monomethylen-glucose (IVa; R.)

1.) 3.5-Monomethylen-6-acetyl-glucose (IVb): 1.30 g der Verbindung III wurden unter Erwärmen in 50 ccm ausgekochtem Wasser gelöst. Zu dieser Lösung gab man unter lebhaftem Rühren 40 ccm 0.25*n* Ba(OH)₂ (ber. Menge); das Bariumcarbonat fiel sofort aus. Um die Abspaltung der Acetylgruppe zu vermeiden, wurde sofort mit Eisstückchen gekühlt und kurz Kohlendioxyd eingeleitet. Nach Abtrennen des ausgeschiedenen Bariumcarbonats wurde mit verd. Schwefelsäure der Rest der Barium-Ionen entfernt und darauf zum Sirup eingedampft. Dieser zeigte bisher noch keine Ansätze zur Kristallisation und enthielt noch 0.33% Asche; $[\alpha]_D^{20}$: +40.1 ± 4° (in Wasser, c=2.3).

$C_9H_{14}O_7$ (234.2) Ber. C 46.15 H 6.03 $COCH_3$ 18.38 Gef. C 46.41 H 6.33 $COCH_3$ 17.01

R_F-Wert (wie im vorstehenden Versuch ausgeführt, mit Anilinphtalat indiziert) = 0.61 ± 0.04°. Bei der Oxydation in wäbr. Lösung verbrauchte die Verbindung sowohl nach einer wie nach 20 Stdn. 1 Mol-Äquiv. Natriumperjodat. Es gelang nicht, ein krist. Osazon darzustellen.

2.) 3.5-Monomethylen-glucose (IVa): 1.3 g 3.5-Monomethylen-6-acetyl-glucose-carbonat-(1.2) wurden in 30 ccm absol. Methanol in der Hitze gelöst, mit 6 ccm 0.2*n*CH₃ONa versetzt und noch 2 Min. im Sieden gehalten. Nach einigem Abkühlen wurde mit 1.2 ccm *n* H₂SO₄ neutralisiert und die Lösung zur Perjodat-Spaltung mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt. Je 10 ccm verbrauchten in 1 Stde. 1.01, in 4 Stdn. 1.05 und in 20 Stdn. 1.18 Mol-Äquivall. Perjodat.

Zur Darstellung des Osazons wurde die mit *n* H₂SO₄ neutralisierte Hydrolysen-Lösung vom ausgeschiedenen Natriumsulfat filtriert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand nochmals in absol. Methanol aufgenommen, filtriert und die Lösung wieder eingedampft, bis beim Auflösen kein Rückstand mehr blieb. Der so erhaltene Sirup zeigte keine Neigung zur Kristallisation. Auch nach Animpfen mit der unter VI beschriebenen Monomethylen-glucose von Tollens¹¹⁾ trat keine Kristallisation ein. Im Papierchromatogramm (wie vorstehend ausgeführt) zeigte die Verbindung einen einheitlichen Fleck mit dem R_F-Wert 0.37 ± 0.04; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +40.0 ± 4° (wäbr. Methanol, *c* = 2.9).

0.9 g der sirupösen Monomethylen-glucose wurden nach der Methode von F. Weygand¹⁵⁾ unter Zuhilfenahme von 0.9 g *p*-Toluidin in das Phenylsazon übergeführt. Das rohe Osazon (0.9 g, 51% d. Th.) wurde aus Aceton + verd. Essigsäure in der Wärme kristallisiert erhalten und mehrfach aus Aceton + Wasser, dann aus Dioxan + Wasser, wobei die Verbindung besonders schön anfällt, umkristallisiert. Lange, dünne, citronengelbe Prismen, die unter Braunfärbung, aber ohne Zersetzung bei 166–168° schmelzen¹⁶⁾. Das Osazon ist in Methanol, Äthanol, *n*-Butanol, Aceton, Essigester, Dioxan, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Pyridin, Tetrahydrofuran und Dipropyläther leicht löslich, ziemlich leicht in Äther und Benzol; in Wasser, Cyclohexan und Petroläther ist es unlöslich; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +37.5 ± 1.5° (absol. Äthanol, *c* = 1).

C₁₉H₂₂O₄N₄ (370.4) Ber. C 61.61 H 5.99 N 15.13 Gef. C 61.81 H 6.13 N 14.76

VI.) 4.6-Monomethylen-glucose (VI; D., R.)

36 g Glucose, 40 ccm etwa 30-proz., wäbr. Formalin-Lösung und 1 ccm konz. Schwefelsäure werden 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird die Schwefelsäure mit Bariumcarbonat entfernt und die Lösung zur Abtrennung der entstandenen Dimethylenglucose (diese ist identisch mit der oben beschriebenen!) 24 Stdn. im Flüssigkeitsextraktor mit Chloroform extrahiert. Die wäbr. Lösung wird zur Vertreibung des gelösten Formaldehyds so lange i. Vak. unter Durchleiten von Wasserdampf destilliert, bis im Destillat die Reaktion auf Formaldehyd¹⁵⁾ nur noch schwach ist. Nun wird die (rote) Lösung mit Tierkohle entfärbt, i. Vak. zum Sirup eingengt und dieser durch Destillation mit einem Gemisch von Benzol und Äthanol entwässert. Durch öfteres Anreiben mit Methanol und Aufbewahren unter einer Glasglocke wird der Sirup nach einiger Zeit zur Kristallisation gebracht. Auf einer weitporigen Glasfritte kann das Kristallinat unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt werden. Zur Kristallisation eignet sich Methanol besser als Wasser (Tollens). Die Verbindung löst sich ziemlich schwer in Methanol, kristallisiert aber nur langsam wieder aus. Sie bildet farblose Prismen, die bei 183° sintern und bei 186–188° (Zers.) schmelzen (Tollens: 187–189°, Zers.). Die Substanz ist in reinem Zustand nicht hygroskopisch. Sie löst sich leicht in Wasser und Dimethylformamid; in Methanol, Äthanol und Aceton löst sie sich schwer; in Cyclohexan

¹⁶⁾ Beobachtet man den Vorgang mit dem Schmelzpunktmikroskop, so sieht man, daß die ursprünglich dorben Prismen bei etwa 100–110° ihre Umrisse verändern, ohne völlig durchzuschmelzen. Bei weiterem Erhitzen erscheinen von etwa 120° an neue, kleinere Kristalle und die ganze Substanz wandelt sich in diese Form um, die dann scharf bei 172° (korr.) schmilzt.

und Petroläther ist sie unlöslich. Die Ausbeute beträgt 2.7 g (7% d.Th.) nach Aufarbeiten der methanol. Mutterlauge; $[\alpha]_D^{20}$: +9.9 \pm 1.0 (Wasser, c=11).

$C_7H_{12}O_6$ (192.2) Ber. C 43.75 H 6.29 Gef. C 43.98 H 6.46

Der R_F -Wert (0.35) stimmt innerhalb der Fehlergrenzen überein mit dem der isomeren 3.5-Monomethylen-glucose (Abschnitt V, 2).

Bei der Oxydation verbraucht die 4.6-Monomethylen-glucose in wäbr. Lösung in 1 Stde. 1.54, in 2 Stdn. 1.63, in 3 Stdn. 1.85, in 20 Stdn. 1.99 und in 24 Stdn. 2.00 Mol-Äquivv. Natriumperjodat. Nach 20 Stdn. wurden 1.80 und nach 24 Stdn. 1.88 Mol-Äquivv. Ameisensäure titriert.

Das Phenylsazon, nach den Angaben von Tollens¹¹⁾ hergestellt, schmolz bei 166 bis 168° (aus Aceton + Wasser) und ergab im Gemisch mit dem Phenylsazon der 3.5-Monomethylen-glucose eine Schmp.-Erniedrigung auf 135°. Die spez. Drehung des Tollensschen Osazons in Äthanol (c=1.1) beträgt -90.0 \pm 1.5° nach 10 Min. und -57.0 \pm 1.5° nach 21 Stunden.

122. Leonhard Birkofer und Ingeborg Storch*): β -Aminosäuren, III. Mittel.**): Eine allgemeine Darstellungsweise für β -Aminosäuren***)

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie]

(Eingegangen am 26. März 1953)

Durch Einwirkung von Stickstoffwasserstoffsäure auf in β -Stellung substituierte γ -Ketoester wurden β -Amino-pimelinsäure, β -Alanin, β -Amino-buttersäure, β -Amino-*n*-valeriansäure, β -Amino- γ -phenyl-buttersäure und β -Lysin dargestellt.

Die β -Amino-pimelinsäure (I) konnte durch Reduktion des β -Keto-pimelinsäure-diäthylester-acetylhydrazons mit Aluminiumamalgam erhalten werden¹⁾. Da diese Synthese über sehr viele Zwischenstufen verläuft, wurde versucht, die β -Amino-pimelinsäure (I) durch reduzierende Spaltung von *p*-Amino-salicylsäure (PAS) nach der Methode zu erhalten, wie sie von A. Einhorn und J. S. Lumsden²⁾ für die Darstellung von Pimelinsäure aus Salicylsäure beschrieben worden ist. Der Reduktionsversuch von PAS mit Natrium in Amylalkohol ergab jedoch an Stelle der erwarteten β -Amino-pimelinsäure (I) Ausgangsmaterial. Um so erstaunlicher war es, daß A. Romeo³⁾ in einer uns erst jetzt bekannt gewordenen Arbeit angibt, die β -Amino-pimelinsäure (I) durch Reduktion von PAS erhalten zu haben. Während unsere nach zwei verschiedenen Methoden (s. Fußn. ¹⁾ und weiter unten) dargestellte Säure I den Schmp. 178° aufweist und wir ihre Konstitution durch Analyse, ein Dinitrobenzoyl-Derivat und Überführung in β -Lysin (s. u.) einwandfrei beweisen konnten, gibt Romeo für sein Produkt keinerlei Analysen, sondern lediglich den Schmp. 228° an. Die einzige experimentelle Angabe von Romeo besagt, daß er die PAS zu β -Amino-pimelinsäure (I) in Analogie zur Vorschrift in Org. Syntheses⁴⁾ zur Spaltung von Salicylsäure in Pimelinsäure reduzierte. Bei der Nacharbeitung dieser Methode gelangten wir in der Tat zu einem Produkt vom Schmp. 228°, das wir nach Analyse und Vergleich mit einem reinen Präparat (Misch-Schmp. ohne Erniedrigung) als Hydrochlorid der *p*-Amino-salicylsäure identifizieren konnten. Die von Romeo als I angesprochene Verbindung ist also allem Anschein nach das PAS-hydrochlorid.

*) Teil der Doktordissertat. von I. Storch, Techn. Hochschule Stuttgart, 1953.

**) I. Mittel.: Chem. Ber. 86, 32 [1953]; II. Mittel.: Chem. Ber. 86, 529 [1953].

***) Teilweise vorgetragen am 8. Oktober 1952 auf der Südwestdeutschen Chemie-Dozenten-Tagung in Freiburg i. Br.

¹⁾ L. Birkofer u. I. Storch, Chem. Ber. 86, 32 [1953].

²⁾ Liebigs Ann. Chem. 286, 257 [1895].

³⁾ Ricerca sci. 20, 1306 [1950].

⁴⁾ Org. Syntheses XI, 44 [1931].