

Eingesetzt:

103 mg α,α -Oktaacetyl-trehalose, Schmp. 100°, $[\alpha]_D^{20}$: +162.0° (Chloroform) und

102 mg β,β -Oktaacetyl-trehalose, Schmp. 189°, $[\alpha]_D^{20}$: -17.6° (Chloroform)

Isoliert:

1. Frakt.: 101 mg, Schmp. 110°, $[\alpha]_D^{20}$: +114.9° (Chloroform)

2. Frakt.: 97.4 mg, Schmp. 170°, $[\alpha]_D^{20}$: + 7.6° (Chloroform)

Abspaltung des Acetylrestes am Lactolhydroxyl durch Aluminiumoxyd: 2 g β -Pentaacetyl-glucose (Schmp. 134°, Ac = 55.1%) wurden in 30 ccm Chloroform gelöst und 30 g Aluminiumoxyd zugegeben. Nach 2-tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde vom Aluminiumoxyd abfiltriert und mehrere Male mit heißem Chloroform ausgewaschen. Das Chloroform wurde i. Vak. abdestilliert. Der resultierende Sirup kristallisierte aus Äthanol. Schmp. 113–119°, Ac = 51.24%.

1.5 g α -Pentaacetyl-glucose (Schmp. 112.5°, Ac = 55.1%) wurden in 4 ccm eines Gemisches Tetrachlorkohlenstoff: Chloroform (1:1) gelöst und in eine Aluminiumoxyd-Säule (7 cm \times 1.2 cm) gegeben. Anschließend wurden nochmals 3 ccm Chloroform in die Säule gesaugt und das Ganze verschlossen 8 Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Die Säule wurde danach mit 100 ccm heißem Chloroform ausgewaschen, das Chloroform i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte aus Äthanol. Schmp. 99–100°, Ac = 52.29%; Ausb. 0.5 g (33.3% d. Th.).

84. Hellmut Bredereck, Günther Höschele und Toni Heinkel: Über acetylierte Fructose-oxime (Untersuchungen über Fructose-acetate, IV. Mittel. *)

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der
Technischen Hochschule Stuttgart]
(Eingegangen am 12. Februar 1954)

Durch Acetylierung von Fructoseoxim erhält man zwei isomere Hexaacetyl-fructoseoxime. Für das eine Isomere wurde die Konstitution eines Keto-fructoseoxim-hexaacetats bewiesen.

Während Aldoseoxime im Zusammenhang mit dem Wohlschen Zuckerabbau schon frühzeitig reges Interesse fanden, liegen über Ketoseoxime, deren wichtigster Vertreter das Fructoseoxim ist, nur wenige Untersuchungen vor.

P. Rischbieth¹⁾ versuchte vergeblich, Fructose mit Hydroxylamin-hydrochlorid umzusetzen. A. Wohl²⁾ gelang es dann, Fructoseoxim kristallin darzustellen. B. Helferich³⁾ bewies über das Fructoseoxim die Konstitution der amorphen 1.6-Ditryl-keto-fructose, indem er zeigen konnte, daß deren Umsetzungsprodukt mit Hydroxylamin identisch war mit dem durch Tritylierung von Fructoseoxim erhaltenen Ditryl-fructoseoxim. Dieser Beweisführung lag die Annahme zugrunde, daß das Fructoseoxim sich von der Ketoform ableitet. In einer früheren Mitteilung⁴⁾ haben wir dann gezeigt, daß dem Fructoseoxim tatsächlich die Keto-Form zugrunde liegt. Diese Aussage muß jedoch hinsichtlich der Struktur des kristallisierten Fructoseoxims eine gewisse Einschränkung erfahren.

*) III. Mittel.: H. Bredereck, G. Höschele u. W. Huber, Chem. Ber. **86**, 1271 [1953].

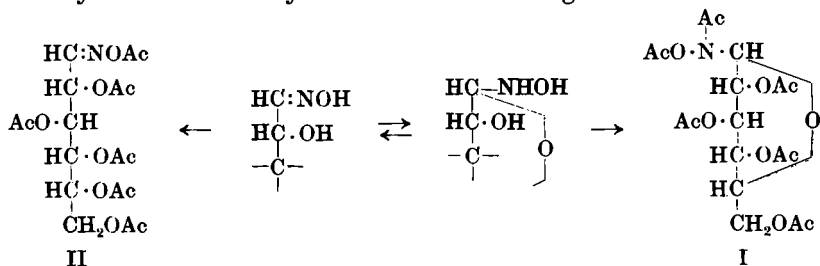
¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2673 [1887].

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 993 [1891].

³⁾ J. prakt. Chem. **147**, 60 [1937].

⁴⁾ I. Mittel.: H. Bredereck, J. Hennig u. H. Zinner, Chem. Ber. **86**, 476 [1953].

Dem Glucoseoxim wird die Struktur eines cyclischen Oxims zugeschrieben⁵⁾. Da es Mutarotation zeigt und bei der Acetylierung je nach Temperatur β -Glucoseoxim-hexaacetat (I) oder Aldehyd-glucoseoxim-hexaacetat (II) entsteht⁶⁾, ist zumindest sicher, daß in Lösung ein Gleichgewicht zwischen der Aldehydform und den cyclischen Formen vorliegt.



Noch deutlicher treten die verschiedenen Formen des Oxims beim Galaktoseoxim hervor. Hier entstehen bei der Acetylierung stets nebeneinander das cyclische Galaktoseoxim-hexaacetat und das Aldehyd-galaktoseoxim-hexaacetat sowie aus letzterem, unter Abspaltung von Essigsäure, Galaktosäure-nitril-pentaacetat⁶⁾.

Da nun der Konstitutionsbeweis des Glucoseoxims als cyclisches Oxim auf einer Methylierung in Lösung basiert⁷⁾, hat man damit nur bewiesen, daß in Lösung unter den gewählten Versuchsbedingungen die cyclische Form bevorzugt methyliert wird. Ein strenger Beweis der Struktur des kristallisierten Glucoseoxims ist damit jedoch nicht verbunden.

Inzwischen haben wir festgestellt, daß auch Fructoseoxim Mutarotation zeigt. Es besteht also auch bei Fructoseoxim ein Gleichgewicht zwischen der Ketoform und den cyclischen Formen. Somit muß hinsichtlich der Konstitution des kristallisierten Fructoseoxims die gleiche Einschränkung gelten wie im Falle des Glucoseoxims.

Im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen über Fructoseacetate haben wir auch eine Acetylierung des Fructoseoxims durchgeführt, wobei 2 verschiedene Substanzen — A und B — entstanden, die wir durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol oder durch Herauslösen der einen Form mit Äther trennen konnten.

In weiteren Versuchen zeigte sich, daß, unabhängig von der Methode und den Bedingungen der Acetylierung, die Verbindungen — A und B — stets nebeneinander entstanden. Die Gesamtausbeute betrug 25–30 %, wobei die Verbindung A den Hauptanteil hatte.

Auf Grund der Analysen handelt es sich bei beiden Verbindungen um Hexaacetyl-fructoseoxime, für deren Konstitution zumindest 4 Möglichkeiten in Frage kommen, nämlich 1. die *syn*- bzw. *anti*-Form des Hexaacetats des Keto-fructoseoxims und 2. die α - bzw. β -Form des Hexaacetats eines ringförmigen Fructoseoxims, wobei die Frage nach der Größe des Ringes zunächst zurückgestellt werden soll.

⁵⁾ M. L. Wolfrom u. A. Thompson, J. Amer. chem. Soc. **53**, 622 [1931].

⁶⁾ V. Deulofeu, M. L. Wolfrom, P. Cattaneo, C. C. Christman u. L. W. Georges, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3488 [1933].

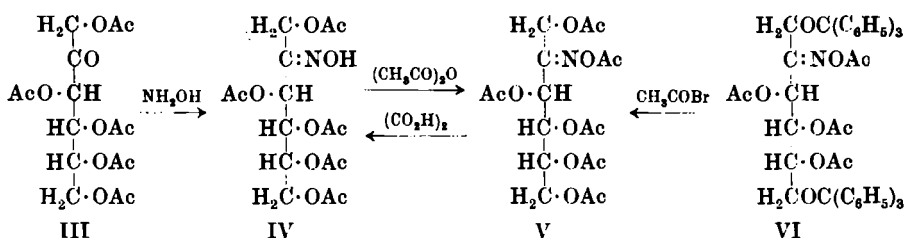
⁷⁾ J. C. Irvine u. R. Gilmour, J. chem. Soc. [London] **1908**, 1429.

Da bei den bisherigen Umsetzungen⁴⁾ Fructoseoxim bevorzugt in der Ketoform reagierte, war anzunehmen, daß zumindest eines der beiden Oximacetate Ketostruktur besitzt. Tatsächlich konnten wir auf zwei verschiedenen Wegen für das Oxim-acetat A die Konstitution V beweisen.

Bei der Umsetzung von Keto-pentaacetyl-fructose (III) mit Carbonylreagenzien wie Hydroxylamin oder Semicarbazid konnten M. L. Wolfrom und A. Thompson⁸⁾ keine definierten Reaktionsprodukte fassen. Wir glauben, daß die Ursache in einer teilweisen Acetylabbauung durch die schwach alkalischen Lösungen zu suchen ist. Als wir die Oximdarstellung bei p_H 7 durchführten, konnten wir ein sirupöses Reaktionsprodukt isolieren, das nach Reinigung durch Destillation i. Hochvak.⁹⁾ die Zusammensetzung eines Pentaacetyl-fructoseoxims besaß ($[\alpha]_D^{20}$: +10°, in Chloroform) (IV). Nach Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin resultierte als einziges Reaktionsprodukt Hexaacetyl-fructoseoxim A (V).

Die Umkehrung dieses Weges gelang nur teilweise. Mit Oxalsäure in Methanol¹⁰⁾ ließ sich aus dem Hexaacetyl-fructoseoxim A (V) ein Acetyl abspalten. Das auf diese Weise erhaltene Pentaacetyl-fructoseoxim (IV) war etwas reiner ($[\alpha]_D^{20}$: +20°) als das aus der Umsetzung von Keto-pentaacetyl-fructose mit Hydroxylamin erhaltene Produkt. Jedoch scheiterten unsere Bemühungen, mittels Salpetriger Säure die Oximgruppe abzuspalten¹⁰⁾. Der erhaltene Sirup enthielt stets noch Stickstoff.

Ein weiterer Konstitutionsbeweis gelang, ausgehend vom 1.6-Ditryl-3.4.5-triacetyl-fructoseoxim-acetat⁴⁾ (VI). Diese Verbindung ergab durch Umsetzung mit 2 Moll. Acetyl bromid in Chloroform Hexaacetyl-fructoseoxim A (V). Somit ist bewiesen, daß dem Oxim-acetat A Ketostruktur zugrunde liegt.



Das Oxim-acetat B konnte nun entweder das *syn*- bzw. *anti*-Isomere von A sein, oder aber Ringstruktur besitzen.

Im Falle der Hexaacetyl-glucoseoxime entschied M. L. Wolfrom¹¹⁾ die Frage, ob Aldehyd- oder ringförmiges Oxim vorlag, durch Acetylbestimmungen. Durch alkalische Hydrolyse nach A. Kunz¹²⁾ werden nur *O*-Acetylene abgespalten. Bei ringförmigen Hexaacetyl-oximen, die eine *N*-Acetyl-Gruppe besitzen, werden mithin nur 5 Acetylgruppen gefunden. Wie nun die Acetylbestimmung durch alkalische Hydrolyse bei der Verbindung B ergab, enthält

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **56**, 880 [1934].

⁹⁾ H. Bredereck u. G. Höschele, Chem. Ber. **86**, 47 [1953].

¹⁰⁾ M. L. Wolfrom, L. W. Georges u. S. Soltzberg, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1794 [1934].

¹¹⁾ M. L. Wolfrom, M. Königsberg u. S. Soltzberg, J. Amer. chem. Soc. **58**, 490 [1936].

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. **48**, 1982 [1926].

diese Substanz 6 Acetylgruppen, die unter diesen Bedingungen abhydrolysiert werden; das gleiche Ergebnis lieferte die Acetylbestimmung von A, während beim cyclischen Hexaacetyl-glucoseoxim nur 5 Acetylgruppen gefunden wurden.

Auf Grund der Analysen könnte man annehmen, daß auch das Oximacetat B sich vom Keto-fructoseoxim ableitet und somit beide Oximacetate A und B *syn*-, *anti*-Isomere darstellen. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die alkalische Verseifungsmethode sicher nicht immer zur Klärung solcher Strukturfragen herangezogen werden kann¹³). Die Grenzen ihrer Anwendbarkeit sind nicht bekannt.

Neben diesen Bedenken lassen auch einige weitere Versuche es nicht ohne weiteres verständlich erscheinen, daß Oximacetat B sich ebenfalls vom Keto-fructoseoxim ableitet. Normalerweise unterscheiden sich *syn*-, *anti*-isomere Keto-oximacetate in ihrer Stabilität¹⁴). Beim Erwärmen erfolgt Umlagerung in die stabile Form. In unserem Fall ließen sich beide Oximacetate A und B unzersetzt i. Hochvak. destillieren.

M. L. Wolfrom¹⁰) konnte aus dem Aldehyd-glucoseoxim-hexaacetat das an der Oximgruppe sitzende Acetyl mit Oxalsäure in Methanol abspalten. In unserem Fall ließ sich aus dem Oximacetat A, dessen Ketostruktur bewiesen wurde, ein Acetyl abspalten, nicht aber aus dem Acetat B.

Versuche, die Struktur der beiden Oximacetate mit Hilfe von UV-Spektren zu klären, scheiterten, da die charakteristische C=O-Bande bei 280 μ nach der Oximbildung nicht mehr auftritt. Ebenso ließen die Ultrarotspektren keine klare Deutung zu. Somit muß die Frage nach der Struktur des Oximacetats B vorerst offen bleiben.

Ein Beispiel einer Umlagerung einer Fructose-Verbindung mit Ringstruktur in eine Fructose-Ketoxim-Verbindung sei angefügt.

Während 2.3.4.6-Tetraacetyl-glucose mit Hydroxylamin ein sirupöses Reaktionsprodukt ergab, das durch Acetylierung in Aldehyd-glucoseoxim-hexaacetat überging¹⁰) und es offen blieb, ob bereits in dem sirupösen Reaktionsprodukt eine Aldehyd-Oxim-Struktur vorlag, verliefen entsprechende Versuche mit 1.3.4.5-Tetraacetyl-fructopyranose ergebnislos; jedoch konnten wir 1.6-Ditrityl-2.3.4-triacetyl-fructofuranose⁴) auf diese Weise in 1.6-Ditrityl-3.4.5-triacetyl-fructoseoxim-acetat (VI) überführen. Die Zwischenstufe, vermutlich 1.2-Ditrityl-3.4-diacetyl-keto-fructoseoxim, isolierten wir in kristalliner Form.

Beschreibung der Versuche

I. Darstellung von Hexaacetyl-fructoseoxim A(V) und B

a) aus Fructoseoxim: 1 g frisch geschmolzenes, wasserfreies Zinkchlorid wird in 100 cm Acetanhydrid unter Rühren gelöst. In diese Lösung trägt man 10 g Fructoseoxim ein, rührt 2½ Stdn. bei Zimmertemperatur, dann 1 Stde. bei 50° und zum Schluß noch 10 Min. bei 90° Wasserbadtemperatur. Man kühlt danach rasch auf Zimmertemperatur ab und versetzt mit demselben Volumen Eiswasser. Noch ehe sich das Acetanhydrid zersetzt hat, beginnt man mit festem Natriumhydrogencarbonat zu neutralisieren. Dann extrahiert man die wäbr. Lösung 5 mal mit je 100 cm Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der erhaltene Sirup wird in möglichst wenig absol. Äthanol gelöst und mit Petroläther (Sdp. 50–80°) bis zur schwachen Trübung versetzt. Durch Reiben mit dem Glasstab erzielt man Kristallisation. Die 1. Kristalli-

¹³) s. dazu: W. W. Pigman u. R. M. Goepf jr., *Chemistry of the Carbohydrates*, Academic Press. New York, 1948, S. 407, 411.

¹⁴) J. Meisenheimer u. W. Theilacker in „Stereochemie“, Herausgeber K. Freudenberg, Verlag F. Deuticke, Leipzig 1933, S. 1031ff.

sation besteht meist nur aus den quadratischen Plättchen von Hexaacetyl-fructose-oxim A (Schmp. 93–95°), das nach einmaligem Umkristallisieren bereits rein ist. Schmp. 101°, $[\alpha]_D^{20}$: +78.6° (Chloroform).

$C_{18}H_{26}O_{12}N$ (447.4) Ber. C 48.32 H 5.59 N 3.31 Ac 57.97

Gef. C 48.51 H 5.77 N 3.28 Ac 57.70

Durch weiteren Zusatz von Petroläther zur Mutterlauge erhält man Nachkristallisationen, die aus einem Gemisch beider Hexaacetyl-fructoseoxime bestehen und einen Rohschmelzpunkt von 90–130° aufweisen. Die Trennung erfolgt am besten durch Aufschmelzen des Gemisches in etwa der 100fachen Menge kaltem Äther. Hierbei geht vorwiegend Form A in Lösung. Den Rückstand, der größtenteils aus Form B (Nadeln) besteht, kristallisiert man zur völligen Reinigung aus siedendem Wasser um. Hexaacetyl-fructoseoxim B, Schmp. 157°, $[\alpha]_D^{20}$: +4.0° (Chloroform).

$C_{18}H_{25}O_{12}N$ (447.4) Ber. C 48.32 H 5.59 N 3.31 Ac 57.97

Gef. C 48.11 H 5.81 N 3.15 Ac 58.30

Eine Trennung kann man auch durch fraktionierte Kristallisation aus der 4fachen Menge Äthanol erzielen. Dabei kristallisiert die etwas schwerer lösliche Form B zuerst aus.

Gesamtausbeute an beiden Verbindungen: 5.5–6.5 g (24–28% d.Th.).

Beide Hexaacetyl-fructoseoxime sind leicht löslich in Chloroform, Aceton und Essigester, in der Wärme löslich in Äther, Alkohol und in siedendem Wasser, unlöslich in Petroläther und kaltem Wasser. Zur Reinigung kann man aus Essigester/Petroläther oder aus der 4fachen Menge Äthanol oder aus siedendem Wasser umkristallisieren.

Die Acetylierung kann auch durch 5tägiges Aufbewahren obiger Reaktionslösung bei Zimmertemperatur erfolgen. Die gleichen Ergebnisse erhält man, wenn man das Fructoseoxim 40 Min. mit der gleichen Menge wasserfreiem Natriumacetat in der 10fachen Menge Acetanhydrid zum Sieden erhitzt.

b) aus Pentaacetyl-fructoseoxim: 5 g sirupöses Pentaacetyl-fructoseoxim (Darstellung siehe II) werden in 40 ccm absol. Pyridin gelöst und mit 20 ccm Acetanhydrid versetzt. Man läßt 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und arbeitet wie unter a) beschrieben auf. Man erhält 3.1 g = 56.2% Hexaacetyl-fructoseoxim A. Schmp. 95–100°, $[\alpha]_D^{20}$: +74.6° (Chloroform). Nach einmaligem Umkristallisieren völlig rein.

c) aus 1.6-Ditrityl-4.5.6-triacetyl-fructoseoxim-acetat (VI): 7.6 g 1.6-Ditrityl-4.5.6-triacetyl-fructoseoxim-acetat werden in 30 ccm Chloroform gelöst und bei Zimmertemperatur 4 ccm Acetylbromid zugegeben. Die Lösung erwärmt sich schwach und färbt sich gelb. Man läßt 15 Min. stehen und engt i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Aceton aufgenommen und in Eiswasser gegossen. Nun wird vom ausgefallenen Tritylbromid und -carbinol abfiltriert und die wäßr. Lösung wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 0.5 g (12.5% d.Th.). Hexaacetyl-fructoseoxim A vom Schmp. 92–96°, $[\alpha]_D^{20}$: +72.7° (Chloroform). Nach einmaligem Umkristallisieren völlig rein.

d) Acetylbestimmungen:

Hexaacetyl-fructoseoxim A: Gef. 57.1, 57.1

Hexaacetyl-fructoseoxim B: Gef. 57.0, 57.0 Ber. für 6 Acetylgruppen 58.0

Hexaacetyl-glucoseoxim (ringförmig): Gef. 48.6 Ber. für 5 Acetylgruppen 48.4

II. Darstellung von Pentaacetyl-fructoseoxim (IV)

a) aus Keto-pentaacetyl-fructose(III): Zur heißen Lösung von 10 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 6 ccm Wasser wird eine noch warme Lösung von 3 g Natrium in 50 ccm absol. Äthanol gegeben. Man läßt erkalten und saugt vom ausgefallenen Natriumchlorid ab. Dieses wird 2mal mit je 20 ccm absol. Äthanol gewaschen. Die Filtrate werden vereinigt. Der p_H der Lösung soll genau 7 sein. (Wenn die Lösung noch zu alkalisch ist, fügt man festes Hydroxylamin-hydrochlorid hinzu, läßt einige Zeit stehen und filtriert wieder ab.) Man trägt 16 g fein pulverisierte Keto-pentaacetyl-fructose ein und läßt 2 Stdn. bei 37° und noch 15 Stdn. bei Zimmertempe-

ratur stehen. Dann wird mit Eiswasser verdünnt und mit je 60 ccm Chloroform 5 mal extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Man erhält 14.3 g Sirup, der nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Zur Reinigung erfolgt Destillation i. Hochvak.: Sdp. 140–150° bei 5×10^{-3} Torr, $[\alpha]_D^{20}$: +11.8°/+9.8° (Chloroform).

$C_{16}H_{23}O_{11}N$ (405.4) Ber. C 47.41 H 5.72 N 3.45
Gef. C 47.72, 47.70 H 5.84, 5.91 N 3.16, 3.08

b) aus Hexaacetyl-fructoseoxim A(V): 5 g Hexaacetyl-fructoseoxim A werden mit 5 g Oxalsäure in 80 ccm absol. Methanol $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man läßt auf Zimmertemperatur abkühlen und verdünnt mit dem gleichen Volumen Eiswasser. Es wird mit je 60 ccm Chloroform 5 mal ausgeschüttelt. Aufarbeitung wie unter IIa). Man erhält 3 g sirupöses Pentaacetyl-fructoseoxim (IV). $[\alpha]_D^{20}$: +22.3/+21.8° (Chloroform).

III. Umsetzung der 1.6-Ditrityl-triacetyl-fructofuranose mit Hydroxylamin

Zur heißen Lösung von 1.55 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 0.7 ccm Wasser wird die warme Lösung von 0.5 g Natrium in 20 ccm absol. Äthanol gegeben. Nach Erkalten saugt man vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab, wäscht 2 mal mit je 10 ccm absol. Äthanol nach und trägt in diese Lösung 2 g 1.6-Ditrityl-triacetyl-fructofuranose ein. Man läßt 4 Tage bei 37° stehen und filtriert dann ab. Meist erhält man etwa 1 g Ausgangsmaterial zurück. Die Lösung wird in 200 ccm Eiswasser eingegossen. Den amorphen Niederschlag saugt man ab, trocknet an der Luft und erhält Kristalle aus absol. Methanol. Schmp. 190–195°, $[\alpha]_D^{20}$: +1° (Chloroform). Diese Verbindung ist vermutlich 1.6-Ditrityl-3.4-diacetyl-ketofructose-oxim.

Acetylierung: 0.3 g werden in 15 ccm Acetanhydrid mit 0.3 g wasserfreiem Natriumacetat 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird in 100 ccm Eiswasser eingegossen, das erhaltene weiße Produkt abgesaugt, getrocknet und in Äther gelöst. Es kristallisiert sofort eine Verbindung vom Schmp. 206–210° aus. Diese erwies sich durch Schmp. und Misch-Schmp. (207–208°) als identisch mit auf anderem Wege⁴⁾ hergestelltem 1.6-Ditrityl-3.4.5-triacetyl-fructoseoxim-acetat (VI).

IV. Mutarotation von Fructoseoxim

$[\alpha]_D^{20}$: -75.4° (Wasser) 15 Min. nach der Auflösung
 $[\alpha]_D^{20}$: -41.3° (Wasser) nach 20 Stdn. (konstant).