

129. 4,6-Benzyliden- $\alpha$ - und - $\beta$ -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläthervon H. R. Bolliger<sup>1)</sup> und D. A. Prins.

(18. VI. 46.)

Vor kurzem wurde das im Titel genannte  $\alpha$ -Methyl-glucosid-Derivat (II) beschrieben<sup>2)</sup> und dabei bemerkt, dass die von uns bereitete Substanz von dem von *Freudenberg* und Mitarb.<sup>3)</sup> beschriebenen „Benzal-3-methyl- $[\alpha$ -methylglucosid]“ verschieden war. Um festzustellen, worauf diese Diskrepanz beruht, haben wir *d*-Glucose-3-methyläther (I)<sup>4)</sup> unter genauer Einhaltung der von *Freudenberg* gegebenen Vorschrift mit Methanol glucosidifiziert und anschliessend benzaliert. Dabei erhielten auch wir ein Produkt, das bei ca. 135° schmolz und dessen spez. Drehung

$[\alpha]_D^{20} = +58,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,77$  in  $C_2H_2Cl_4$ );  $[\alpha]_D^{20} = +42,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,217$  in  $CHCl_3$ )

betrug. Dieses Produkt ist aber nicht homogen; denn obwohl sich der Schmelzpunkt auch nach häufigem Umkrystallisieren kaum änderte, so konnte doch immer beobachtet werden, dass in der Schmelze ein kleiner krystalliner Rest verblieb, der erst bei höherer Temperatur verschwand.

Wie sich aus dem folgenden ergibt, stellt das *Freudenberg*'sche Produkt ein Gemisch der beiden  $\alpha, \beta$ -Isomeren (II) und (V) dar.

Zuerst wurde die chromatographische Trennung dieses Gemisches versucht. Sie verlief unbefriedigend; immerhin konnten auf diese Weise ca. 5% reines (II) daraus abgetrennt werden.

Etwas besser gelang die Trennung, wenn das Gemisch tosyliert und anschliessend chromatographiert wurde. Wir isolierten dabei zur Hauptsache das 2-Tosylat (III)<sup>2)</sup> neben dem in 2-Stellung nicht tosylierten  $\beta$ -Methyl-glucosid-Derivat (V). Anscheinend wird das Tosylat (VII) nur schwer gebildet. Diese Beobachtung wurde auch bei der Tosylierung von reinem (V) gemacht. (VII) wurde unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben.

Der von uns aus dem *Freudenberg*'schen Gemisch isolierte 4,6-Benzyliden- $\beta$ -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläther (V) zeigte einen etwas höheren Schmelzpunkt und eine etwas stärker negative Drehung als das von *Freudenberg* und Mitarb.<sup>3)</sup> beschriebene „Benzal-3-methyl- $[\beta$ -methylglucosid]“, doch ist er zweifellos mit diesem iden-

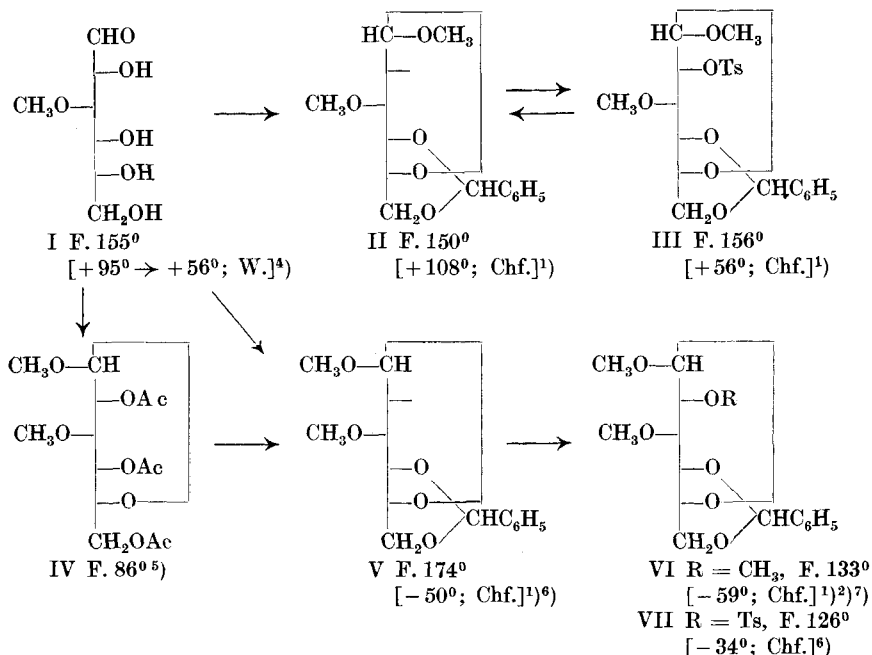
<sup>1)</sup> Auszug aus der Diss. *H. R. Bolliger*, die demnächst erscheint.

<sup>2)</sup> *H. R. Bolliger, D. A. Prins, Helv.* **28**, 465 (1945).

<sup>3)</sup> *K. Freudenberg, H. Toepffer, C. C. Andersen, B.* **61**, 1758 (1928).

<sup>4)</sup> *J. C. Irvine, J. P. Scott, Soc.* **103**, 564 (1913); *K. Freudenberg, R. M. Hixon, B.* **56**, 2119 (1923).

tisch. Zur Kontrolle wurde (V) noch in den bekannten 2,3-Dimethyläther (VI)<sup>1)2)3)</sup> übergeführt.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundeten Werte für  $[\alpha]_D$  an. Chf. = Chloroform, W. = Wasser; Ts = p-Toluolsulfonyl; Ac = Acetyl.

(V) liess sich aus *d*-Glucose-3-methyläther (I) bequem in der folgenden Weise in grösseren Mengen bereiten: (I) wurde über das  $\beta$ -Tetraacetat in die Acetobromverbindung verwandelt und diese mit Methanol und Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>8)</sup> in den bekannten 2,4,6-Triacetyl- $\beta$ -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläther (IV)<sup>5)</sup> übergeführt. Dieser wurde verseift und lieferte bei der nachfolgenden Benzalierung in guter Ausbeute das gesuchte Produkt (V).

In der Tabelle (S. 1118) sind die spez. Drehungen für (II), (V) und für einige künstliche Gemische dieser zwei Stoffe angegeben. Graphisch aufgetragen liegen diese Werte nahezu auf einer Geraden, woraus folgt, dass sich (II) und (V) optisch kaum merklich beeinflussen. Die

<sup>1)</sup> K. Freudenberg, H. Toepffer, C. C. Andersen, B. **61**, 1758 (1928).

<sup>2)</sup> Vgl. auch B. Helferich, H. Appel, B. **64**, 1841 (1931).

<sup>3)</sup> D. S. Mathers, G. J. Robertson, Soc. **1933**, 696.

<sup>4)</sup> J. C. Irvine, J. P. Scott, Soc. **103**, 564 (1913); K. Freudenberg, R. M. Hixon, B. **56**, 2119 (1923).

<sup>5)</sup> B. Helferich, O. Lang, J. pr. [2] **132**, 321 (1932).

<sup>6)</sup> Vgl. diese Arbeit.

<sup>7)</sup> D. S. Mathers, G. J. Robertson, Soc. **1933**, 696.

<sup>8)</sup> W. Koenigs, E. Knorr, Sber. Bayr. Akad. **30**, 103 (1900).

prozentuale Zusammensetzung des *Freudenberg'schen* Gemisches lässt sich daher aus seiner spez. Drehung auf einfache Weise berechnen, wenn angenommen wird, dass es nur aus (II) und (V) besteht. Unter Zugrundelegung der in der Tabelle angegebenen Zahlen findet man für den Gehalt an (II)  $60 \pm 3\%$  und für denjenigen an (V)  $40 \pm 3\%$ .

	$[\alpha]_D$ in $\text{CHCl}_3$	$[\alpha]_D$ in $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$
(II) . . . . .	+ 108,3 <sup>0 1)</sup>	+ 119,5 <sup>0 1)</sup>
(V) . . . . .	- 50,0 <sup>0 2)</sup>	{ - 44,0 <sup>0 2)</sup>
		{ - 39,1 <sup>0 3)</sup>
74,2% (II)+25,8% (V) . . . . .	+ 69,5 <sup>0 2)</sup>	—
57,9% (II)+42,1% (V) . . . . .	+ 46,5 <sup>0 2)</sup>	—
22,7% (II)+77,3% (V) . . . . .	- 13,5 <sup>0 2)</sup>	—
Künstliches Gemisch, Smp. 135 <sup>0</sup> aus 60% (II)+40% (V) . . . . .	+ 46,5 <sup>0 2)</sup>	—
<i>Freudenberg's</i> Gemisch, Smp. 135 <sup>0</sup> . . .	+ 42,8 <sup>0 2)</sup>	{ + 58,9 <sup>0 2)</sup>
		{ + 49,1 <sup>0 3)</sup>

Dass das Gemisch tatsächlich diese Zusammensetzung besitzt, wurde durch die Resynthese aus den reinen Komponenten bewiesen. Beim Umkrystallisieren eines Gemisches von (II) und (V) im Verhältnis (3:2) erhält man Krystalle, die bei 135<sup>0</sup> schmelzen und deren spez. Drehung  $[\alpha]_D^{19} = +46,5^0$  (in  $\text{CHCl}_3$ ) beträgt.

Wir danken Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und auf dem *Kofler*-Block bestimmt (Fehlergrenze  $\pm 2^0$ ). Alle spez. Drehungen wurden im 1-dm-Rohr für Na-Licht bestimmt. Als Lösungsmittel diente, sofern nichts anderes angegeben, Chloroform.

*Freudenberg's* Produkt vom Smp. 135<sup>0</sup> aus (I)<sup>3)</sup>.

2 g *d*-Glucose-3-methyläther (I) wurden unter genauer Einhaltung der von *Freudenberg* beschriebenen Bedingungen mit Methanol glucosidifiziert und das rohe Glucosidgemisch benzaliert. Das Benzalierungsgemisch wurde unter Anlehnung an die von *Sorkin* und *Reichstein* gemachten Angaben<sup>4)</sup> aufgearbeitet und lieferte 2,3 g rohes Benzalprodukt (70% d. Th., berechnet auf (I)). Durch Krystallisation aus Äther-Petroläther wurde eine reichliche Menge des in Nadeln sich abscheidenden Produktes vom Smp. 135<sup>0</sup> erhalten. Obwohl der Schmelzpunkt ziemlich scharf war und sich auch nach wiederholtem Umkrystallisieren nicht änderte, konnte doch immer beobachtet werden, dass ein sehr kleiner Teil erst bei ca. 160<sup>0</sup> schmolz. Die spez. Drehung dieses Produktes betrug:

$$[\alpha]_D^{20} = +42,8^0 \pm 2^0 \quad (c = 1,217); \quad [\alpha]_D^{20} = +58,9^0 \pm 2^0 \quad (c = 1,77 \text{ in } \text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4).$$

1) *H. R. Bolliger, D. A. Prins, Helv. 28, 465 (1945).*

2) Vgl. diese Arbeit.

3) *K. Freudenberg, H. Toepffer, C. C. Andersen, B. 61, 1758 (1928).*

4) *E. Sorkin, T. Reichstein, Helv. 28, 1 (1945).*

Versuch zur chromatographischen Trennung des Produktes vom Smp. 135°.

450 mg des Produktes vom Smp. 135° wurden über eine Säule von 15 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die Fraktionen betragen 50 cm<sup>3</sup>. Die erste, mit Benzol-Petroläther (1:1) erhaltene Fraktion lieferte ca. 20 mg feine Nadeln, die bei 149° schmolzen und im Gemisch mit authentischem (II)<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktniedrigung zeigten. Alle weiteren Eluate schmolzen unscharf, die meisten bei ca. 135°.

Tosylierung des Produktes vom Smp. 135° und Auftrennung der Reaktionsprodukte.

500 mg des Produktes vom Smp. 135° wurden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und nach Zugabe von 800 mg Tosylchlorid während 3 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet und lieferte einen Sirup, der beim Anfeuchten mit Äther krystallisierte. Die prismatischen Krystalle (A) schmolzen bei 148—154°. Aus den Mutterlaugen wurden nach Einengen und Zugabe von Petroläther weitere Krystalle erhalten (B), diesmal Nadeln vom Smp. 165—175°. Die verbleibenden Mutterlaugen (C) waren amorph. Da eine weitere fraktionierte Krystallisation der Krystalle (A) und (B) nicht zu schmelzpunktreinen Produkten führte, wurden die 3 Fraktionen (A), (B) und (C) für sich chromatographiert.

Chromatographie (A). 340 mg Prismen vom Smp. ca. 150° wurden an 10 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> adsorbiert; die Eluate betragen jeweils 50 cm<sup>3</sup>. Mit Benzol-Petroläther (1:2) und Benzol wurden 320 mg reines Tosylat (III) vom Smp. 158° erhalten, Mischprobe ebenso. Die mit Ätherzusatz erhaltenen Fraktionen, total etwa 15 mg, hatten einen unscharfen Schmelzpunkt und wurden verworfen.

Chromatographie (B). 50 mg Nadeln vom Smp. ca. 170° wurden über 2 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> filtriert und mit je 10 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel nachgewaschen. Mit Benzol-Petroläther (1:1) wurden 7 mg (III) vom Smp. 156° erhalten. Benzol und Benzol-Äther (9:1) brachten etwas Öl. Benzol-Äther (4:1) bis (1:1) lieferten 17 mg (V), aus Äther-Petroläther Nadeln vom Smp. 174°.

Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{18} = -50,00 \pm 2^{\circ}$  ( $c = 1,034$ );

$$[\alpha]_D^{19} = -44,0^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1,036 \text{ in } C_2H_2Cl_4).$$

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 70° während 2 Std. getrocknet.

3,702 mg Subst. gaben 8,234 mg CO<sub>2</sub> und 2,342 mg H<sub>2</sub>O

3,871 mg Subst. verbrauchten 7,323 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Zeisel-Vieböck).

C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> (296,16)	Ber. C 60,78	H 6,81	—OCH <sub>3</sub> 20,95%
	Gef. „ 60,70	„ 7,08	„ 19,56%

Chromatographie (C). 250 mg amorphe Mutterlaugen der Fraktionen (A) und (B) wurden über 7,5 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Benzol-Petroläther (1:1) lieferte 70 mg Monotosylat (III), Smp. und Mischsmp. 156°. Die Zwischenfraktionen von Benzol bis Benzol-Äther (2:1) gaben wiederum nichtkrystallisierende Öle. Mit Benzol-Äther (1:1) wurden schliesslich noch 28 mg (V) vom Smp. 174° erhalten.

2-Tosyl-4,6-benzyliden-β-methyl-d-glucosid-(1,5)-3-methyläther (VII)  
aus (V).

16 mg Benzyliden-Derivat (V) vom Smp. 175° wurden mit 1 cm<sup>3</sup> Pyridin und 100 mg Tosylchlorid zuerst 1 ½ Stunden bei 50° und dann über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Übliche Aufarbeitung gab 21 mg rohe Krystalle, Smp. 90—130°. Daraus durch Chromatographie 8,5 mg (35%) Prismen (VII) vom Smp. 124°.

Bei einem weiteren Ansatz aus 33 mg (V) (vorgetrocknet und 4 Stunden bei 60° reagieren gelassen) wurden 39 mg Rohkrystalle erhalten, Smp. 118—150°, und daraus durch Chromatographie 17 mg (33%) (VII) vom Smp. 125—126°.

Die spez. Drehung dieses Produktes betrug:  $[\alpha]_D^{20} = -34,1^{\circ} \pm 3^{\circ}$  ( $c = 0,762$ ).

<sup>1)</sup> H. R. Bolliger, D. A. Prins, Helv. 28, 465 (1945).

Zur Analyse wurde im Hochvakuum während 2 Stunden bei 60° getrocknet.

3,370 mg Subst. gaben 7,892 mg CO<sub>2</sub> und 1,891 mg H<sub>2</sub>O  
 2,969 mg Subst. verbrauchten 1,427 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH (*Pregl*)  
 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>S (450,59) Ber. C 58,65 H 5,82 S 7,12%  
 Gef. „ 57,74 „ 5,67 „ 7,68%

2, 3-Dimethyl-4, 6-benzyliden-β-methyl-*d*-glucosid-(1, 5) (VI) aus (V).

40 mg (V), Smp. 175°, wurden nach *Purdie* methyliert. Übliche Aufarbeitung ergab 40 mg Dimethyläther (VI), aus Pentan kleine Nadeln, Smp. 132—133°.

Die Mischprobe mit einem aus 4, 6-Benzyliden-β-methyl-*d*-glucosid-(1, 5)<sup>1) 2) 3)</sup> bereiteten Vergleichspräparat vom Smp. 134°<sup>4)</sup> gab keine Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug:  $[\alpha]_D^{20} = +59,0 \pm 2^\circ$  ( $c = 0,899$ ).

2,244 mg Subst. verbrauchten 6,486 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*)  
 C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (310,34) Ber. 3 —OCH<sub>3</sub> 30,00; Gef. —OCH<sub>3</sub> 29,89%

2, 4, 6-Triacetyl-β-methyl-*d*-glucosid-(1, 5)-3-methyläther (IV) aus (I),

(IV) wurde nach *Helferich* und *Lang*<sup>5)</sup> aus *d*-Glucose-3-methyläther (I) bereitet. Wir erhielten es in 45-proz. Ausbeute, Smp. 86—88°.

4, 6-Benzyliden-β-methyl-*d*-glucosid-(1, 5)-3-methyläther (V) aus (IV).

2,2 g (IV) wurden mit methanolischem Ba(OH)<sub>2</sub> über Nacht bei Raumtemperatur verseift und der nach üblicher Aufarbeitung erhaltene amorphe β-Methyl-glucosid-3-methyläther nach gründlichem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> nach der kürzlich beschriebenen Methodik<sup>6)</sup> benzaliert. Es wurden 1,50 g (77%) (V) in Form von Nadeln erhalten, Smp. 172—173°. Eine Probe wurde aus Aceton-Äther umkrystallisiert und zeigte dann den Smp. 175°.

Künstliches Gemisch vom Smp. 135° aus (II) und (V).

30 mg (II) und 20 mg (V) wurden gemeinsam aus Aceton-Äther krystallisiert. Das erhaltene Produkt (Nadeln) schmolz bei 133—135° (ein kleiner Rest schmolz erst über 140°). Die spez. Drehung der Krystalle betrug:  $[\alpha]_D^{19} = +46,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,096$ ).

Spez. Drehungen verschiedener Gemische aus (II) und (V).

Die angegebenen Mengen der Isomeren (II) und (V) wurden jeweils in ein 2,5112 cm<sup>3</sup> fassendes Kölbchen eingewogen, mit CHCl<sub>3</sub> bis zur Marke aufgefüllt und nach erfolgter Durchmischung die spez. Drehung bestimmt.

20,1 mg (II) + 7,0 mg (V):  $[\alpha]_D^{18} = +69,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,08$ )

14,7 mg (II) + 10,7 mg (V):  $[\alpha]_D^{18} = +46,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,01$ )

5,9 mg (II) + 20,1 mg (V):  $[\alpha]_D^{18} = -13,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,04$ )

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

1) *K. Freudenberg, H. Toepffer, C. C. Andersen, B. 61, 1758 (1928).*

2) *D. S. Mathers, G. J. Robertson, Soc. 1933, 696.*

3) *H. Ohle, K. Spencker, B. 61, 2387 (1928).*

4) *D. S. Mathers, G. J. Robertson, loc. cit., fanden Smp. 141° und  $[\alpha]_D = +59,6^\circ$  (in CHCl<sub>3</sub>).*

5) *B. Helferich, O. Lang, J. pr. [2] 132, 321 (1932).*

6) *H. R. Bolliger, D. A. Prins, Helv. 29, 1061 (1946).*