

112. 4,5,6-Tribenzoyl-D-galaktose-diäthylmercaptopal

von H. R. Bolliger und M. D. Schmid¹⁾.

(14. XII. 52.)

Wie wir in der vorangehenden Arbeit²⁾ kurz erwähnten, erhielten wir bei der Benzoylierung von D-Galaktose-diäthylmercaptopal (I)³⁾ in wässriger Lösung nach *Schotten-Baumann* ein Tribenzoat II, Smp. 160°, $[\alpha]_D = +1,65^\circ$ in Chloroform, dessen Strukturaufklärung im folgenden beschrieben wird.

Das Tribenzoylmercaptopal II, das auch durch partielle Benzoylierung in Pyridin bereitet werden kann, wurde zuerst nach *Wolfrom*⁴⁾ mit HgCl_2 und CdCO_3 in Methanol in das Dimethylacetal III verwandelt⁵⁾. Dieses Acetal III, das trotz Chromatographie amorph blieb, wurde durch zweimalige Behandlung mit Methyljodid und Silberoxyd⁶⁾ in den ebenfalls amorphen Dimethyläther IV übergeführt; bei der Chromatographie liess sich die Hauptmenge mit Benzol-Petroläther und Benzol eluieren und wies dann den berechneten Methoxylgehalt auf. Nach Entfernung der Benzoylreste durch katalytische Umesterung mit Bariummethylat in Methanol⁷⁾ lieferte anschliessende saure Hydrolyse den bekannten, amorphen D-Galaktose-2,3-dimethyläther (VI)⁸⁾ vom richtigen Methoxylgehalt, $[\alpha]_D = +71^\circ$. Das daraus bereitete Osazon VII⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾, Smp. 190°, war mit dem nach *Robertson & Lamb*⁸⁾ aus 4,6-Benzyliden- α -methyl-D-galaktosid-2,3-dimethyläther (IX) bereiteten D-Galaktosazon-3-methyläther (VII) nach Smp. und Misch-Smp. identisch. Mischproben beider Osazone mit einem vorhandenen, von *Reber & Reichstein*¹⁰⁾ aus D-Galaktose-3-methyläther bereiteten Präparat zeigten ebenfalls keine Depression. Hingegen wichen die Drehungswerte unserer auf beiden Wegen gewonnenen Osazone VII in Pyridin ($[\alpha]_D = +7,3^\circ$ bzw. $+8,2^\circ$) stark von dem von *Pacsu & Trister*⁹⁾ angegebenen Wert ab ($[\alpha]_D = +63,5^\circ$ in Pyridin)¹¹⁾. Dafür zeigten die Drehungen unserer Osazone in Alko-

1) Auszug aus der Diss. *M. D. Schmid*, Basel 1953.

2) *M. D. Schmid & H. R. Bolliger*, *Helv.* **37**, 884 (1954).

3) *E. Fischer*, *B.* **27**, 673 (1894); *M. L. Wolfrom*, *Am. Soc.* **52**, 2464 (1930).

4) *M. L. Wolfrom*, *L. J. Tanghe*, *R. W. George & S. W. Waisbrot*, *Am. Soc.* **60**, 132 (1938).

5) Versuche, das Mercaptopal II direkt zu methylieren, scheiterten.

6) *Th. Purdie & I. C. Irvine*, *Soc.* **83**, 1021 (1930).

7) *H. S. Isbell*, *J. Res. Bur. Stand.* **5**, 1185 (1930).

8) *G. J. Robertson & R. A. Lamb*, *Soc.* **1934**, 1321.

9) *E. Pacsu & S. M. Trister*, *Am. Soc.* **62**, 2301 (1940).

10) *F. Reber & T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 1164 (1945).

11) *Robertson & Lamb*⁸⁾ geben leider keine Drehung für das Osazon VII an.

teten Osazon die Formel VII geben. Somit liegt im Tribenzoat II das noch unbekannte 4,5,6-Tribenzoyl-D-galaktose-diäthylmercaptopal vor.

Wir danken Herrn Prof. Dr. T. Reichstein für das unserer Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt. Fehlergrenze etwa $\pm 2^\circ$.

4, 5, 6-Tribenzoyl-D-galaktose-diäthylmercaptopal (II). a) Zu 5 g D-Galaktose-diäthylmercaptopal (I)¹⁾ in 75 cm³ 2-n. NaOH wurden unter starkem Rühren bei 30° 12,5 cm³ Benzoylchlorid (6,5 Äq.) in 15 cm³ Chloroform innert 30 Min. zugetropft. Dann wurde noch 1 Std. bei 20–25° weitergerührt. Nach Abtrennen der Chloroformschicht, Neutralwaschen, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen im Vak. kristallisierten aus Chloroform-Alkohol 3,1 g (30%) Tribenzoyl-D-galaktose-diäthylmercaptopal (II) vom Smp. 160–163°.

b) 10 g Mercaptopal (I¹⁾, in 35 cm³ abs. Pyridin gelöst, wurden bei 0° in Portionen mit 12,5 cm³ (3,2 Äq.) Benzoylchlorid versetzt und 24 Std. bei 20° stengelassen. Nach Aufnehmen in Chloroform wurde neutral gewaschen (4-n. HCl, Wasser, KHCO₃, Wasser), über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Kristallisation aus wenig Chloroform und Alkohol lieferte 11 g (52%) Tribenzoat II vom Smp. 159–160°, der sich bei nochmaligem Umkristallisieren auf 161–162° erhöhte. $[\alpha]_D^{24} = +1,65^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,22 in Chloroform).

12,36 mg Subst. in 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = +0,02^\circ \pm 0,01^\circ$

Zur Analyse wurde 16 Std. bei 0,01 Torr und 20° getrocknet.

3,981 mg Subst. gaben 9,06 mg CO₂ und 2,00 mg H₂O

104,3 mg Subst. verbr. 5,15 cm³ 0,1-n. NaOH²⁾

| | | | |
|--|--------------|--------|---|
| C ₃₁ H ₃₄ O ₈ S ₂ (598,71) | Ber. C 62,19 | H 5,72 | —OCOC ₆ H ₅ 60,7% |
| | Gef. „ 62,11 | „ 5,62 | „ 60,3% ²⁾ |

4, 5, 6-Tribenzoyl-D-galaktose-dimethylacetal (III). 1,3 g Tribenzoylmercaptopal II und 1,3 g CdCO₃ wurden 2 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet und mit 13 cm³ abs. Methanol übergossen. Unter Rühren wurde auf 70° erwärmt, mit einer warmen Lösung von 3,5 g HgCl₂ in 10 cm³ abs. Methanol versetzt und 4 Std. auf 70° gehalten³⁾. Nach Filtration über Celite wurde auf ein kleines Volumen eingengt, in Chloroform aufgenommen und mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorionen gewaschen. Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen ergab 1,2 g farblosen, schwefelfreien Sirup, der nicht kristallisiert werden konnte. Auch nach Chromatographie einer Probe (Hauptfraktionen Benzol-Äther 10:1 bis 1:1) konnten keine Kristalle erhalten werden.

2, 3-Dimethyl-4, 5, 6-tribenzoyl-D-galaktose-dimethylacetal (IV). 1,0 g sirupöses Tribenzoyl-dimethylacetal III wurde 3 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet und in 10 cm³ Methyljodid gelöst. Nach Zugabe von 1 g Ag₂O⁴⁾ wurde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und nach 3 resp. 6 Std. noch je 1 g Ag₂O zugefügt. Nach 12 Std. wurde abgekühlt, in Äther aufgenommen, über Celite filtriert und eingedampft. Nach erneutem Trocknen im Hochvakuum wurde die Behandlung mit Methyljodid und Ag₂O wie oben wiederholt.

¹⁾ E. Fischer, B. 27, 873 (1894); M. L. Wolfrom, Am. Soc. 52, 2464 (1930).

²⁾ Benzoylgruppen-Bestimmung: Substanz auf dem Wasserbad mit 25 cm³ wässrig-methanolischer 1-n. KOH $\frac{1}{2}$ Std. erhitzt. Aus dem mit Schwefelsäure angesäuerten Gemisch wurde die Benzoesäure mit Äther extrahiert; der Äther-Extrakt wurde über Na₂SO₄ getrocknet, vorsichtig eingengt und mit 0,1-n. NaOH titriert.

³⁾ M. L. Wolfrom, L. J. Tanghe, R. W. George & S. W. Waisbrod, Am. Soc. 60, 132 (1938).

⁴⁾ Th. Purdie & I. C. Irvine, Soc. 83, 1021 (1930).

Nach Filtrieren und Einengen wurden 950 mg farbloser Sirup erhalten, der nicht kristallisierte. 920 mg davon wurden über 27 g Al_2O_3 chromatographiert, wobei die Hauptmenge (570 mg) mit Petroläther-Benzol 2:1 bis Benzol-Äther 2:1 eluiert wurde. Zur Analyse wurde 24 Std. bei 18° und 0,03 Torr getrocknet.

6,637 mg Subst. verbr. 14,06 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$ (566,58) Ber. — OCH_3 22,12% Gef. — OCH_3 21,91%

2, 3-Dimethyl-D-galaktose-dimethylacetal (V). 515 mg amorphes Dimethyl-tribenzoyl-D-galaktose-dimethylacetal (IV) wurden im Hochvakuum mehrere Std. bei 20° getrocknet, in 10 cm^3 abs. Methanol gelöst, mit 0,2 cm^3 0,5-n. $\text{Ba}(\text{OCH}_3)_2$ -Lösung versetzt und 18 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei 18° stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde mit einigen Tropfen Wasser versetzt, mit CO_2 neutralisiert und eingedampft. Zweimaliges Aufnehmen in Methanol und Klären über Celite ergab nach Eindampfen 240 mg schwach gelblichen Sirup, der direkt weiterverarbeitet wurde.

2, 3-Dimethyl-D-galaktose (VI). a) 200 mg amorphes Dimethyl-galaktose-dimethylacetal V wurden in 20 cm^3 2-n. Schwefelsäure 5 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, mit frisch gefälltem BaCO_3 neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingedampft. Aufnehmen in Aceton, Versetzen mit Äther, Filtrieren und Einengen lieferte 155 mg farblosen Sirup, der in der Titration nach *Willstätter-Schudel*¹⁾ einen Gehalt an reduzierendem Zucker von 87% aufwies. Zur Analyse wurde 24 Std. bei 18° und 0,01 Torr getrocknet. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +71,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,36$ in Wasser²⁾).

13,40 mg Subst. in 0,9846 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{23} = +0,84^\circ \pm 0,02^\circ$

2,482 mg Subst. verbr. 5,53 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_6$ (208,21) Ber. — OCH_3 30,51% Gef. — OCH_3 26,47%²⁾

b) 2 g 2, 3-Dimethyl-4, 6-benzyliden- α -methyl-D-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ (IX)³⁾ wurden in 50 cm^3 2-n. Schwefelsäure und 20 cm^3 Alkohol gelöst und auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die spez. Drehung sank von $+140^\circ$ auf $+87^\circ$ (21 Std., konstant), worauf nach mehrmaliger Extraktion mit Petroläther (zur Entfernung des Benzaldehyds), Neutralisieren mit frisch gefälltem BaCO_3 und Filtrieren im Vakuum eingedampft wurde. Aufnehmen in Aceton, Filtrieren und wiederum Einengen lieferte 1,3 g amorphe 2, 3-Dimethyl-D-galaktose (VI); $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +78,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,75$ in Wasser⁴⁾).

17,16 mg Subst. in 0,9846 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{23} = +1,37^\circ \pm 0,02^\circ$

3-Methyl-D-galaktosazon (VII). a) 140 mg amorphe Dimethyl-galaktose VI (aus Tribenzoat II) wurden in 2,5 cm^3 Wasser mit 0,25 cm^3 Eisessig und 0,4 cm^3 Phenylhydrazin 6 Std. in einer CO_2 -Atmosphäre auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 2 Std. wurden weitere 0,4 cm^3 Phenylhydrazin zugefügt. Nach Abkühlen auf 0° schieden sich beim Anreiben stark verfärbte Kristalle ab, die abgesaugt und mit kalter 1-proz. Essigsäure, wenig Wasser und wenig Äther gewaschen wurden. Die ca. 150 mg rohen Kristalle wurden an 4,5 g aktiviertem Silikat-Gemisch⁵⁾ chromatographiert. Chloroform mit 2–5% Methanol eluierte das reine Osazon, das aus Äther-Petroläther kristallisierte: 45 mg; Smp. $188\text{--}190^\circ$, bei raschem Erhitzen $195\text{--}200^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +7,3^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,5464$ in Pyridin, 16 Std., konst.).

5,54 mg Subst. in 1,0140 cm^3 ; $l = 1$ dm; $\alpha_{\text{D}}^{26} = +0,04^\circ \pm 0,02^\circ$

4,467 mg Subst. verbr. 3,760 cm^3 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

3,656 mg Subst. gaben 0,463 cm^3 N_2 (22° ; 740 mm)

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_4$ (372,41) Ber. — OCH_3 8,33 N 15,05% Gef. — OCH_3 8,71 N 14,27%

¹⁾ *F. J. Bates et al.*, Polarimetry, Saccharimetry and the Sugars, Circ. Nat. Bur. Stand. C 440, Washington 1942, S. 210.

²⁾ Werte umgerechnet für einen Gehalt von 87%.

³⁾ *G. J. Robertson & R. A. Lamb*, Soc. 1934, 1321.

⁴⁾ *Robertson & Lamb*³⁾: $+80,9^\circ$ in Wasser.

⁵⁾ Magnesiumsilikat – Celite Nr. 545, 2:1, aktiviert nach *W. Rittel, A. Hunger & T. Reichstein*, Helv. 35, 439 (1952).

b) Aus nach *Robertson & Lamb*¹⁾ bereiteter Dimethyl-galaktose VI wurde auf analogem Wege ein Osazon vom Smp. 190–192° erhalten; Misch-Smp. mit dem oben erwähnten Osazon sowie mit einer von *Reber & Reichstein*²⁾ auf anderem Wege erhaltenen Substanzprobe ebenso. $[\alpha]_D^{26} = +8,20 \pm 4^{\circ}$ ($c = 0,4882$ in Pyridin, 16 Std., konst.).

4,95 mg Subst. in 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = +0,04^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

$[\alpha]_D^{26} = +18,6^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,7002$ in Alkohol).

7,10 mg in 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = +0,13^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zusammenfassung.

Benzoylierung von D-Galaktose-diäthylmercaptal in wässriger Lösung liefert 4,5,6-Tribenzoyl-D-galaktose-diäthylmercaptal.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel,
Vorsteher: Prof. Dr. T. Reichstein.

113. Konfigurationsbeweis des Cocains.

4. Mitteilung³⁾ über Stereochemie der Tropanalkaloide
von **Ö. Kovács, G. Fodor**⁴⁾ und **I. Weisz**.

(28. II. 54.)

Die Bestimmung der Konfigurationen des Tropin-Pseudotropin-Epimerenpaares⁵⁾ und die Korrelation von Scopolamin mit Valeroidin³⁾ konnte unlängst durchgeführt werden. Im Falle der weitaus komplizierter aufgebauten Cocain-Epimeren I und II liess sich die Raumstruktur weitgehend⁶⁾ klären. Da N-Acetyl-nor-*ψ*-ecgonin-äthylester einer umkehrbaren N→O-Acylwanderung⁷⁾ zugänglich ist, kann sich die C₃-OH-Gruppe nur in syn-(β)-Lage zum Ring-N befinden; das entsprechende nor-Ecgonin-Epimere lieferte hingegen kein Produkt vom Aminoestersalz-Charakter. Diese Tatsache werteten wir als Stütze der Annahme *Willstätter's*⁸⁾ bezüglich der C₃-Epimerie von I und II⁶⁾.

¹⁾ *G. J. Robertson & R. A. Lamb*, Soc. **1934**, 1321.

²⁾ *F. Reber & T. Reichstein*, **28**, 1164 (1945).

³⁾ 3. Mitt., *G. Fodor & Ö. Kovács*, Soc. **1953**, 2341.

⁴⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft vom 28. Februar 1954 in Zürich und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

⁵⁾ *G. Fodor & K. Nádor*, Nature **169**, 462 (1952); Soc. **1953**, 721.

⁶⁾ *G. Fodor*, Nature **170**, 278 (1952); *G. Fodor & Ö. Kovács*, Soc. **1953**, 724.

⁷⁾ Der intramolekulare Mechanismus dieses Vorganges ist einerseits durch die Bildung laugelösllicher Intermediären (*Fodor & Kiss*, Am. Soc. **72**, 3495 (1950)), andererseits durch die Synthese des kristallinen Mg-Salzes eines 2-Phenyl-2-oxy-oxazolidins aus einem 2-Oxazolidon von *K. Koczka* (Kandidaten-Dissertation, Szeged 1954) bewiesen worden. Der stereospezifische Verlauf der Reaktion bei den Epimeren 2-Acylamino-*c*-pentanolen (*G. Fodor & J. Kiss*, Soc. **1952**, 1589) gilt als zusätzliche Stütze hierfür.

⁸⁾ *R. Willstätter, O. Wolfes & R. Mäder*, A. **434**, 111 (1923).