

348. Leonidas Zervas und Pius Sessler: Über eine neue Aceton-fructose. Derivate der γ -Fructose.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Lederforschung, Dresden.]

(Eingegangen am 24. Oktober 1933.)

In der Zucker-Chemie fehlt es bis jetzt an einwandfreien Methoden, die erlauben, Derivate der furoiden Fructose synthetisch zu bereiten, also Derivate jenes Ring-Isomeren der Fructose, das nach den Untersuchungen des Haworthschen Laboratoriums¹⁾ in allen, bis heute bekannten, fructosehaltigen Naturprodukten vorkommt. Wir berichten im folgenden über eine solche Methode, die den Weg für die Synthese fructosehaltiger Saccharide vorbereiten soll. Als erstes synthetisches, krystallisiertes Derivat der furoiden Fructose (γ - oder *h*-Fructose) beschreiben wir in der vorliegenden Arbeit ihre Aceton-Verbindung.

Für unsere Synthesen gingen wir nicht von der freien Fructose aus, sondern von ihrem Cyanhydrin (I), das schon vor langer Zeit von H. Kili-ani²⁾ beschrieben und von uns, wie im experimentellen Teil geschildert wird, bequem zugänglich gemacht worden ist. Bei der Einwirkung von 2 Mol. Benzoylchlorid auf das Cyanhydrin (I)³⁾ werden ausschließlich die beiden primären Hydroxyle besetzt, und es bildet sich in fast quantitativer Ausbeute das gut krystallisierende 1.6-Dibenzoyl-fructose-cyanhydrin; seine Struktur im Sinne der Formel II wurde zunächst aus der Tatsache geschlossen, daß es mit Tritylchlorid nicht zu reagieren vermag, ein Verhalten, das nach den Erfahrungen B. Helferichs⁴⁾ ein Vorhandensein von freien, primären alkoholischen Hydroxylgruppen im Molekül ausschließt. Auch andere Eigenschaften und Umwandlungen der Substanz (II) haben ihre Konstitution als 1.6-Dibenzoyl-Verbindung bewiesen, wie weiter unten gezeigt wird.

Entscheidend für unsere weiteren Versuche ist die Tatsache, daß Cyanhydrine bei der Behandlung mit Silbersalzen unter geeigneten Bedingungen Blausäure abspalten und auf diese Weise in die ursprünglichen Carbonylkörper zurückverwandelt werden können. So lieferte unser Dibenzoyl-fructose-cyanhydrin (II) beim Verkochen mit Silbercarbonat in Essigester-Lösung unter Eliminierung der Blausäure die 1.6-Dibenzoyl-fructose (III). Daß hierbei lediglich die Blausäure abgespalten wird und keine unerwünschte Umlagerung stattfindet, geht daraus hervor, daß die Dibenzoyl-fructose Blausäure addieren kann, wobei das ursprüngliche Dibenzoyl-cyanhydrin (II) zurückgebildet wird.

Dibenzoyl-fructose (III) zeigt in Lösung eine aufwärts gerichtete Mutarotation; sie verhält sich also wie die β -Form eines reduzierenden Zuckers (IIIa). Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß sie in festem Zustand ein Derivat der Keto-fructose darstellt⁵⁾ und erst in Lösung teilweise in Cyclo-Form übergeht.

Behandelt man Dibenzoyl-fructose mit Aceton in Gegenwart von wenig konz. Schwefelsäure, so entsteht eine nicht reduzierende Dibenzoyl-aceton-

1) W. N. Haworth, Die Konstitution der Kohlehydrate, Dresden und Leipzig 1932.

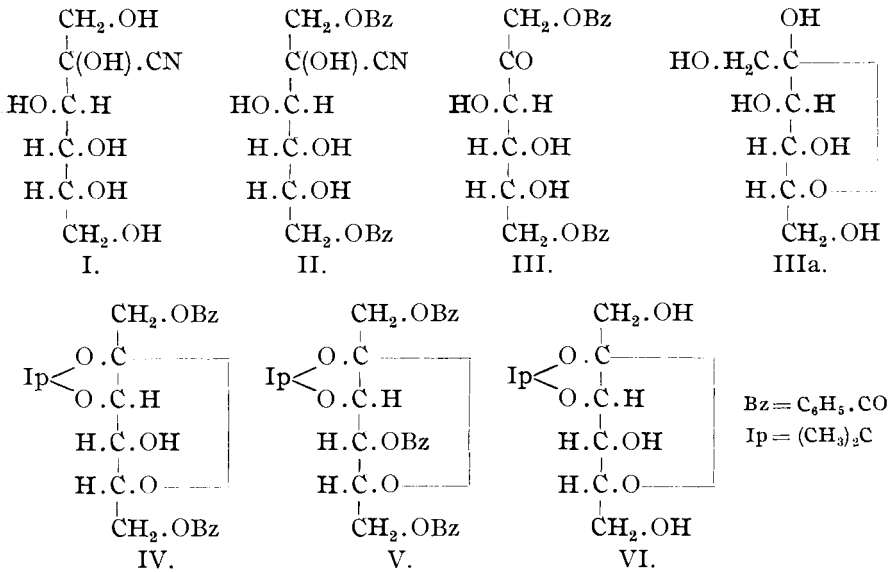
2) B. **19**, 221 [1886].

3) Die Konfiguration am C-Atom 2 der Verbindung I bzw. II ist nicht bekannt.

4) z. B. B. Helferich, L. Moog u. A. Jünger, B. **58**, 872 [1925].

5) Über Derivate der Keto-fructose vergl. P. Brigl u. R. Schinle, B. **66**, 325 [1933].

fructose (IV). Sie besitzt noch eine freie Hydroxylgruppe und läßt sich in die Tribenzoylverbindung (V) überführen. Nach der Verseifung



der Benzoylreste aus IV erhält man die freie Aceton- γ -fructose (VI) vom Schmp. 80° und $[\alpha]_D^{21} = +18.9^\circ$ (in Wasser).

Unsere Aceton-fructose ist verschieden von allen bis jetzt bekannten Aceton-Verbindungen der Fructose⁶⁾. Ihre Konstitution im Sinne der Formel VI als 2,3-Aceton- α -*d*-fructo-furanose ergibt sich aus dem Gang der Synthese, falls bei der Acetonierung unter dem Einfluß der Mineralsäure keine Acylwanderung und somit eine Umlagerung der Sauerstoff-Brücke stattgefunden hat. Obwohl eine Acylwanderung von einer primären zu einer sekundären alkoholischen Hydroxylgruppe von vornherein unwahrscheinlich ist, haben wir doch auch diese Möglichkeit in Erwägung gezogen und die Struktur der neuen Aceton-fructose durch weitere Versuche sichergestellt.

Unsere Aceton-fructose gibt eine Di-trityl-Verbindung, mithin enthält sie zwei freie, primäre Hydroxylgruppen. Das Lactol-Hydroxyl ist bei der Acetonierung verbraucht, da die Aceton-fructose Fehlingsche Lösung nicht reduziert. Als zweite Haftstelle des Isopropyliden-Restes kommt nur Hydroxyl 3 in Frage, da bekanntlich Aceton, besonders in Ring-systemen, nur mit räumlich benachbarten Hydroxylgruppen reagiert; damit ist die räumliche Lage des (substituierten) Lactol-Hydroxyls im Sinne einer α -Konfiguration festgelegt. Daß ein Fructo-furanose-Derivat mit einer Sauerstoff-Brücke 2,5 vorliegt, beweist folgender Versuch: Aceton-

⁶⁾ Dieser Unterschied bezieht sich nicht nur auf die Aceton-fructosen pyroider Struktur, sondern auch auf eine linksdrehende „Monoaceton- γ -fructose“, die als Nebenprodukt bei der direkten Acetonierung der Fructose entsteht und dabei als Sirup und nicht völlig rein erhalten worden ist; vergl. hierzu: Irvine u. Mitarbeiter, Journ. chem. Soc. London **97**, 1277 [1910], **121**, 2157 [1929]; H. Ohle u. I. Koller, B. **57**, 1566 [1924].

fructose läßt sich mittels Bleitetraacetats nach R. Criegee⁷⁾ nicht oxydieren; mithin enthält sie keine freien Hydroxyle in unmittelbar benachbarter Stellung. Nur Formel VI trägt dieser Tatsache Rechnung; denn jede andere Formulierung der Aceton-fructose müßte benachbarte Hydroxyle aufweisen. Dementsprechend lassen sich keine weiteren Aceton-Reste in unsere Aceton-fructose einführen. Formel VI und damit auch die vorhergehenden Zwischenstufen (II—V) sind in ihrer Konstitution in allen Punkten eindeutig bewiesen.

Wie alle Aceton-zucker ist die neue Aceton-fructose gegen Alkalien beständig, wird dagegen von Säuren leicht hydrolysiert. Wir haben den Verlauf der Hydrolyse in $n/2$ -Salzsäure polarimetrisch verfolgt (0.1523 g Aceton-fructose in 2.7 ccm; 1-dcm-Rohr; $t = 20^{\circ}$) und geben unsere Beobachtungen in Tabelle I wieder.

Tabelle I.

| Zeit in Min. | α | Spaltung in Proz. | K_{mono} |
|--------------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| 0 | +1.03 | — | — |
| 60 | +0.82 | 4.3 | 7.02×10^{-4} |
| 120 | +0.63 | 7.8 | 6.80×10^{-4} |
| 180 | +0.43 | 11.7 | 6.94×10^{-4} |
| 300 | +0.10 | 18.2 | 6.68×10^{-4} |
| 420 | —0.22 | 24.3 | 6.68×10^{-4} |
| 660 | —0.82 | 36.2 | 6.81×10^{-4} |
| 1260 | —1.81 | 55.6 | 6.44×10^{-4} |
| 1500 | —2.14 | 62.0 | 6.46×10^{-4} |
| 1980 | —2.69 | 72.8 | 6.58×10^{-4} |
| 2700 | —3.16 | 82 | 6.32×10^{-4} |
| 3060 | —3.31 | 88 | 6.19×10^{-4} |
| ∞ | —4.08 ⁸⁾ | 100 | — |

In n -Schwefelsäure fanden wir bei 20° $K_{\text{mono}} = 6.75 \times 10^{-4}$. Für Rohrzucker (als Beispiel eines Fructo-furanosids) fanden Wi. Ostwald⁹⁾, ferner H. Schlubach und H. Knoop¹⁰⁾ unter denselben Bedingungen $K_{\text{mono}} = 2.2 \times 10^{-3}$ bzw. $K_{\text{mono}} = 2.5 \times 10^{-3}$ (Mittelwerte). Unsere Aceton-fructose wird demnach 4-mal so langsam hydrolysiert wie Rohrzucker.

Hrn. Prof. M. Bergmann danken wir wieder für die Förderung und das Interesse, das er unseren Arbeiten entgegengebracht hat.

Beschreibung der Versuche.

Fructose-cyanhydrin (I).

18 g fein gepulverte Fructose werden in etwa 15 ccm Wasser vollkommen gelöst, auf 0° gekühlt, mit etwa 1 ccm 20-proz. wäßrigem Ammoniak und dann mit 8 ccm wasser-freier Blausäure versetzt. Nach

⁷⁾ B. 64, 260 [1931]; A. 495, 211 [1932].

⁸⁾ Dieser errechnete Endwert stimmt überein mit der Drehung einer Lösung von 0.1245 g reiner Fructose (entspr. 0.1523 g Aceton-fructose) in 2.7 ccm $n/2$ -Salzsäure; der sofort nach der Auflösung abgelesene Wert von $\alpha = -4.08^{\circ}$ blieb während 8 Tagen unverändert.

⁹⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 29, 385 [1884].

¹⁰⁾ A. 504, 19 [1933].

kurzer Zeit beginnt die Krystallisation des Cyanhydrins, dessen Abscheidung durch allmählichen Zusatz des doppelten Volumens Alkohol vervollständigt wird. Nach 1—2-stdg. Stehen bei 0° wird die Krystallmasse auf ein Filter gebracht, mit Alkohol gewaschen und dauernd im Exsiccator über Calciumchlorid aufbewahrt. Ausbeute 15 g (entspr. 73% d. Th.) vom Schmp. 114—115° in Übereinstimmung mit den Angaben von H. Kiliani. Liegt der Schmelzpunkt, was selten der Fall ist, erheblich tiefer, so ist die Substanz vor der weiteren Verarbeitung durch Behandeln mit wenig 70-proz. Alkohol von Verunreinigungen zu befreien.

Bei der Acetylierung des Cyanhydrins mit Acetanhydrid-Pyridin-Gemisch entsteht in quantitativer Ausbeute ein in Form von Nadeln krystallisierendes Hexaacetat vom Schmp. 80—82°.

0.1224 g Sbst.: 0.2228 g CO₂, 0.0616 g H₂O. — 8.500 mg Sbst.: 0.235 ccm N (21°, 752 mm, nach Pregl).

C₁₉H₂₅O₁₂N (459.2). Ber. C 49.67, H 5.44, N 3.05.

Gef. „ 49.64, „ 5.13, „ 3.17.

1.6-Dibenzoyl-fructose-cyanhydrin (II): 20.7 g Fructose-cyanhydrin werden in 100 ccm wasser-freiem Pyridin gelöst und unter starker Kühlung (0° bis -5°) und kräftigem Schütteln 23 ccm Benzoylchlorid in kleinen Portionen im Laufe von 15 Min. zugegeben. Das Reaktionsgemisch bleibt noch etwa 1/2 Stde. bei Zimmer-Temperatur stehen und wird dann vorsichtig mit eiskaltem Wasser versetzt, wobei sich die Additionsverbindung des Dibenzoyl-fructose-cyanhydrins mit Pyridin (1:1) in Form farbloser Nadeln abscheidet. Ausbeute 38 g, entspr. 91% d. Th. Nach dem Umlösen aus Essigester unter Zusatz von wenig Pyridin schmilzt die Substanz bei 128° (korr.), oft aber einige Grade tiefer.

0.1046 g Sbst.: 0.2413 g CO₂, 0.0503 g H₂O. — 7.780 mg Sbst.: 0.380 ccm N (21°, 754 mm, nach Pregl).

C₂₁H₂₁O₈N, C₅H₅N (494.2). Ber. C 63.1, H 5.30, N 5.66.

Gef. „ 62.9, „ 5.45, „ 5.62.

$[\alpha]_D^{21} = -1.12^{\circ} \times 2.587/1 \times 1.00 \times 0.2170 = -13.3^{\circ}$ (in Pyridin).

Krystallisiert man die Substanz aus wenig salzsäure-haltigem Alkohol, so erhält man unter großen Verlusten das pyridin-freie Dibenzoyl-fructose-cyanhydrin (Schmp. gegen 150°), das allerdings wenig beständig ist. Beim Umlösen aus Eisessig wird dagegen das Pyridin eliminiert und an seiner Stelle Essigsäure addiert. Nadeln vom Schmp. 140° (korr.).

0.1046 g Sbst.: 0.2204 g CO₂, 0.0481 g H₂O. — 8.760 mg Sbst.: 0.240 ccm N (21°, 756 mm, nach Pregl).

C₂₁H₂₁O₈N, C₂H₄O₂ (475.2). Ber. C 58.1, H 5.31, N 2.95.

Gef. „ 57.5, „ 5.15, „ 3.17.

Trotz des unscharfen Kohlenstoff-Wertes ist kein Zweifel, daß es sich hierbei um eine Essigsäure-Additionsverbindung des Dibenzoyl-fructose-cyanhydrins handelt.

Versuch zur Tritylierung: Folgende Versuche zeigen, daß es nicht gelingt, Tritylreste in das Molekül der Dibenzoylverbindung einzuführen: Die Lösung von 0.2646 g Pyridin-Verbindung des Dibenzoyl-fructose-cyanhydrins in 2.334 g Pyridin zeigte einen, während 20 Stdn. konstanten, Wert von $\alpha = -0.40^{\circ}$; ein neuer Ansatz mit denselben Mengen-Verhältnissen, aber unter Zusatz von 0.36 g (2 Mol.) Tritylchlorid, zeigte während 20 Stdn. ebenfalls einen konstanten Wert von $\alpha = -0.40^{\circ}$. Bei der präparativen Aufarbeitung des letzteren Ansatzes (Behandeln mit Wasser und

Trennung des ausgefallenen Gemisches mittels Äthers) wurden 90% der in Äther unlöslichen Dibenzoyl-Verbindung vom Schmp. 128° zurückgewonnen, während aus der ätherischen Lösung das Trityl-carbinol fast quantitativ (Schmp. 164°) isoliert werden konnte.

1.6-Dibenzoyl-fructose (III).

15 g Pyridin-Verbindung des Dibenzoyl-fructose-cyanhydrins werden in 80 ccm Essigester durch Erwärmen gelöst und nach Zugabe von 10 g frisch bereitetem Silbercarbonat etwa 10 Min. auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Die filtrierte Lösung wird, zwecks Entfernung von kolloidal gelösten Silbersalzen, entweder mit Tierkohle entfärbt oder besser mit sehr verdünnter Ammoniak-Lösung gewaschen und getrocknet. Bei allmählicher Zugabe von Petroläther fällt die Dibenzoyl-fructose in Form von Prismen aus. Ausbeute 11.2 g (entspr. 91% d. Th.). Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmilzt die Substanz bei 114–115° (korr.).

0.1317 g Sbst.: 0.2982 g CO₂, 0.0627 g H₂O.

C₂₀H₂₀O₈ (388.1). Ber. C 61.84, H 5.19. Gef. C 61.75, H 5.32.

5 Min. nach der Auflösung:

$$[\alpha]_D^{21} = -0.58^{\circ} \times 2.3099/1 \times 0.8239 \times 0.2205 = -7.3^{\circ} \text{ (in Alkohol).}$$

Die Lösung zeigte Mutarotation und zwar betrug: α 10 Min., 30 Min., 60 Min., 2 Stdn., 5 Stdn., 10 Stdn., 15 Stdn. nach der Auflösung: -0.40° , -0.12° , $+0.08^{\circ}$, $+0.10^{\circ}$, $+0.12^{\circ}$, $+0.15^{\circ}$, $+0.15^{\circ}$; somit beträgt die Enddrehung in Alkohol $[\alpha]_D^{21} = +2.0^{\circ}$. In Eisessig ist der Endwert unmittelbar nach der Auflösung erreicht: $[\alpha]_D^{20} = +0.15^{\circ} \times 2.9481/1 \times 1.072 \times 0.2229 = +1.8^{\circ}$ (in Eisessig).

Zurückverwandlung in das Cyanhydrin (II): Zu der eis-gekühlten Lösung von 0.5 g Dibenzoyl-fructose in 3 ccm Pyridin wurden 0.5 ccm Blausäure zugegeben. Nach 3 Stdn. versetzte man mit Wasser und krystallisierte die abgeschiedenen Nadeln (0.3 g) aus Essigester um. Schmp. und Misch-Schmp. mit einem aus Fructose-cyanhydrin durch Benzoylieren bereiteten Präparat 127° (korr.). $[\alpha]_D^{20} = -12.2^{\circ}$ (in Pyridin).

1.6-Dibenzoyl-2.3-aceton- α -d-fructo-furanose (IV).

8 g Dibenzoyl-fructose werden in 40 ccm trockenem Aceton gelöst, das 0.2 ccm konz. Schwefelsäure enthält. Nach 24 Stdn. wird mit Natriumcarbonat neutralisiert, vom Natriumsulfat abfiltriert und die Lösung im Vakuum verdampft. Der krystalline Rückstand wird so oft aus wenig Alkohol umgelöst, bis die Substanz nicht mehr Fehlingsche Lösung reduziert. Ausbeute: 5.5 g farblose Nadeln vom Schmp. 118° (korr.).

0.1042 g Sbst.: 0.2463 g CO₂, 0.0540 g H₂O.

C₂₃H₂₄O₈ (428.2). Ber. C 64.46, H 5.65. Gef. C 64.46, H 5.79.

$[\alpha]_D^{21} = +0.75^{\circ} \times 2.2336/1 \times 0.810 \times 0.1526 = +13.5^{\circ}$ (in Alkohol); $[\alpha]_D^{21} = +0.90^{\circ} \times 2.3196/1 \times 0.8187 \times 0.2002 = +12.7^{\circ}$ (in Aceton).

Tribenzoyl-Verbindung (V): Zu der Lösung von 0.4 g Dibenzoyl-aceton-fructose (IV) in 1.5 ccm Pyridin werden bei 0° 0.2 ccm Benzoylchlorid zugegeben. Nach 2 Stdn. wird mit Eiswasser versetzt; die abgeschiedenen Nadeln (0.4 g) werden aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 137° (korr.).

0.1031 g Sbst.: 0.2550 g CO₂, 0.0513 g H₂O.

C₃₀H₂₈O₉ (532.2). Ber. C 67.65, H 5.55. Gef. C 67.45, H 5.57.

$[\alpha]_D^{20} = -0.55^{\circ} \times 2.6962/1 \times 0.2030 \times 0.8120 = -9^{\circ}$ (in Aceton).

2.3-Aceton- α -*d*-fructo-furanose (VI).

3.5 g Aceton-dibenzoyl-fructose (IV) werden in 25 ccm Wasser + 25 ccm Methanol suspendiert und unter Zusatz von 3.5 g kryst. Barythydrat 6 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Nach Entfernung des überschüssigen Baryts mit Kohlensäure wird die Lösung im Vakuum bei 35° verdampft, der Rückstand mit trockn. Aceton behandelt und das Filtrat erneut im Vakuum verdampft. Noch vorhandene Spuren von Bariumsalzen können durch Auflösen der Substanz in Aceton und Versetzen mit wenig trockn. Äther ausgefällt und entfernt werden. Man erhält 1.6 g farblosen Sirup, der nach kurzem Stehen im Exsiccator vollständig zu zentimeterlangen Nadeln krystallisiert. Nach dem Umlösen aus viel trockn. Äther schmilzt die Substanz bei 80°.

0.1184 g Sbst.: 0.2132 g CO₂, 0.0795 g H₂O.

C₉H₁₆O₆ (220.1). Ber. C 49.07, H 7.30. Gef. C 49.11, H 7.50.

$[\alpha]_D^{21} = +1.02^\circ \times 2.7420/1 \times 1.01 \times 0.1460 = +18.9^\circ$ (in Wasser); $[\alpha]_D^{21} = +0.52^\circ \times 2.6422/1 \times 0.807 \times 0.1203 = +14.1^\circ$ (in Aceton).

Eine in Aceton gelöste Probe zeigte bei 8-tägigem Schütteln mit entwässertem Kupfersulfat keine Änderung der Drehung. Mithin ist eine weitere Einführung von Aceton-Resten in Verbindung VI nicht möglich. In Äthanol beträgt $[\alpha]_D^{21} = +10^\circ$.

Die Aceton-fructose ist stark hygroskopisch und muß deshalb dauernd im Exsiccator über Phosphorpentoxyd aufbewahrt werden. Sie reduziert Fehlingsche Lösung auch nach langem Kochen nicht. Sie ist in Wasser, Alkoholen, Aceton, Essigester spielend, in Äther schwer löslich.

Versuch zur Oxydation nach Criegee: 0.2718 g Aceton-fructose (VI) wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 20 ccm einer n_{10} -Bleitetraacetat-Lösung in Eisessig versetzt. Der Oxydationswert des Ansatzes (entspr. 20 ccm n_{10} -Thiosulfat) hat sich während 24 Stdn. bei Zimmer-Temperatur nicht verändert (gef. 20 ccm n_{10} -Thiosulfat).

Benzoylierung (V): 0.55 g Aceton-fructose¹¹⁾ wurden mit 1.5 ccm Benzoylchlorid und 5 ccm Pyridin bei 0° behandelt. Bei der üblichen Aufarbeitung (vergl. oben) wurden 1.25 g (entspr. 94% d. Th.) Tribenzoyl-aceton-fructose (V) vom richtigen Schmp. und Misch-Schmp. (137°, korr.) und $[\alpha]_D^{21} = -9.1^\circ$ (in Aceton) erhalten.

Acetylierung: 0.5 g Aceton-fructose werden wie üblich mit Acetanhydrid und Pyridin acetyliert. Das erhaltene Triacetat (0.75 g) krystallisierte in Prismen vom Schmp. 55° und war in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

0.1134 g Sbst.: 0.2158 g CO₂, 0.0649 g H₂O.

C₁₅H₂₂O₉ (346.2). Ber. C 51.99, H 6.40. Gef. C 51.9, H 6.40.

$[\alpha]_D^{21} = -0.55^\circ \times 2.1938/1 \times 0.8114 \times 0.1860 = -8^\circ$ (in Äthanol).

Tritylierung: Die Lösung von 0.25 g Aceton-fructose wurde in 3 ccm trockenem Pyridin mit 0.7 g Tritylchlorid versetzt und bei Zimmer-Temperatur 24 Stdn. stehen gelassen. Beim Versetzen mit Wasser fällt die Ditrityl-aceton-fructose zuerst sirupös aus, krystallisiert aber bald und wird mit Eisessig auf das Filter gebracht. Ausbeute 0.6 g. Prismen vom Schmp. 155° (korr.).

C₄₇H₄₄O₆ (704.3). Ber. C 80.08, H 6.29. Gef. C 79.9, H 6.45.

$[\alpha]_D = -0.27^\circ \times 2.7998/1 \times 0.9881 \times 0.1454 = -5.2^\circ$ (in Pyridin).

¹¹⁾ Für diesen und die folgenden Versuche kann man auch von der sirupösen Aceton-fructose (vergl. oben) ausgehen. Die Ausbeuten und Eigenschaften der entstehenden Derivate sind in beiden Fällen absolut gleich.