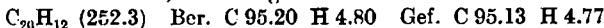
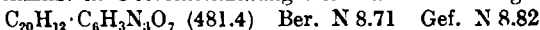


Die filtrierte Xylol-Lösung wird eingengt und der Rückstand i. Vak. destilliert. Das Destillat (480 g) ist feinkristallin, aber klebrig und von tiefgelber Farbe. Es wird in Toluol gelöst und einer stufenweisen Kristallisation unterworfen.

Das erste Kristallisat besteht aus einem Gemisch von 11.12-Benzo-fluoranthen und 3.4-Benzo-fluoranthen (welches gegebenenfalls mit Hilfe der Pikrate getrennt werden kann). Die folgenden 3 Kristallisate enthalten vorwiegend 3.4-Benzo-fluoranthen. Hieraus läßt sich der reine Kohlenwasserstoff durch Umkristallisieren aus Benzol + Alkohol gewinnen. Die Intensität der Gelbfärbung nimmt bei jedem weiteren Kristallisat stark zu. Durch weitere fraktionierte Kristallisationen aus Benzol + Äthanol gelingt es schließlich, eine gelbe Verbindung vom Schmp. 158–163° zu isolieren, welche erneut chromatographisch über Aluminiumoxyd gereinigt wird und schließlich in gelben Blättchen vom Schmp. 164–165° kristallisiert; Ausb. 3 g.



Das Pikrat schmilzt in Übereinstimmung mit den Literaturangaben bei 194–195°.



Die Komplex-Verbindung mit Trinitrobenzol schmilzt bei 220–220.5° und gibt mit der gleichschmelzenden Komplex-Verbindung aus synthet. 10.11-Benzo-fluoranthen und Trinitrobenzol⁴⁾ keine Schmp.-Erniedrigung.

86. Rudolf Grewe und Günter Rockstroh: Die Verlängerung der Kohlenstoffkette der Glucose am nichtreduzierenden Ende

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel]

(Eingegangen am 16. Dezember 1952)

Das 6-Tosylat der 1.2-Isopropyliden-glucose tauscht bei der Behandlung mit Kaliumcyanid den Tosylat-Rest gegen die Cyangruppe aus. Aus dem entstehenden 6-Cyanhydrin sind verschiedene Verbindungen mit 7 Kohlenstoffatomen in gerader Kette zugänglich. Ihre Konstitution wird durch Abbau zur *d*-Äpfelsäure bewiesen.

Die Ester der *p*-Toluolsulfonsäure haben in der Zuckerchemie eine große präparative Bedeutung. Bei der Behandlung mit Ammoniak¹⁾ gehen sie in die entsprechenden Amino-Verbindungen über. Mit Alkalirhodanid²⁾ oder mit thioessigsäuren Salzen³⁾ wird ein schwefelhaltiger Rest in das Zuckermolekül eingeführt. In diesen Fällen ist der Tosylat-Rest ähnlich wie ein Halogenatom im ganzen austauschbar. Diese Besonderheit der Tosylate zeigt sich auch in ihrem Verhalten gegenüber Alkali. Steht neben dem Tosylat-Rest eine freie Oxygenuppe, so wird der Ester nicht zum Glykol „verseift“, sondern es bildet sich ein Derivat des Äthylenoxyds⁴⁾. Fehlt eine nachbarständige Oxygenuppe, so läßt sich je nach der Natur des übrigen Zucker-Anteils entweder ein größerer Äther-Ring⁵⁾ oder eine olefinische Doppelbindung⁶⁾ erzeugen. Erhitzt man dagegen Zucker-Tosylate im Einschlußrohr mit Kaliumfluorid in Methanol oder mit Natriumjodid in Aceton, so wird der Tosylat-Rest gegen Fluor⁷⁾ oder Jod⁸⁾ ausgetauscht, und man erhält die entsprechenden Zucker-fluor- bzw. jodhydrine. Diese Reaktion ist vergleichbar mit der bekannten

⁴⁾ M. Orchin u. L. Reggel, J. Amer. chem. Soc. **73**, 436 [1951].

¹⁾ H. Ohle u. R. Lichtenstein, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2905 [1930].

²⁾ A. Müller u. A. Williams, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 698 [1941].

³⁾ J. H. Chapman u. L. N. Owens, J. chem. Soc. [London] **1951**, 579.

⁴⁾ H. Ohle u. L. V. Vargha, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 2435 [1929].

⁵⁾ H. G. Fletcher u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **72**, 886 [1950].

⁶⁾ F. Weygand u. H. Wolz, Chem. Ber. **85**, 257 [1952].

⁷⁾ B. Helfferich, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1807 [1941].

⁸⁾ J. W. Oldham u. J. K. Rutherford, J. Amer. chem. Soc. **54**, 366 [1932].

Austauschfähigkeit von Halogen-Substituenten untereinander. Sie ist in der Zuckerchemie an bestimmte konstitutionelle Voraussetzungen gebunden und ist im allgemeinen nur möglich, wenn es sich um den Tosylester einer primären Alkoholgruppe handelt. Hierauf gründet sich die Regel von Oldham-Rutherford⁸⁾ zur Erkennung von endständigen Oxygruppen in Zucker-Molekülen. Einige Beobachtungen, wonach auch sekundäre Tosylat-Gruppen gegen Jod austauschbar sind, beziehen sich meist auf andere Stoffklassen und sind so selten, daß sie die Anwendbarkeit der Oldham-Rutherford-Regel nicht beeinträchtigen⁹⁾. Allerdings ist zu beachten, daß umgekehrt primäre Zucker-Tosylate zuweilen ziemlich langsam mit Natriumjodid reagieren; als notorisch reaktions-träge sind die Abkömmlinge der Galaktose bekannt¹⁰⁾. Bemerkenswert ist schließlich die Sonderstellung von Zuckern mit zwei benachbarten Tosylat-Resten, von denen der eine notwendigerweise sekundärer Natur sein muß. Diese Stoffe spalten bei der Behandlung mit Natriumjodid beide Reste ab unter Bildung einer Doppelbindung. Die hier sich abspielenden Vorgänge¹¹⁾ sind unmittelbar mit der bekannten Umwandlung aliphatischer 1.2-Dibrom-Verbindungen in Olefine unter dem Einfluß von Natriumjodid vergleichbar.

Auf Grund der beschriebenen Beispiele ergibt sich, daß sich die Tosyl-ester wie Pseudohalogenide verhalten. Im Hinblick auf ihre Austauschfähigkeit ist die Frage berechtigt, ob eine entsprechende Umsetzung nicht auch mit Cyaniden möglich ist. Es würde sich hierbei um den gegenseitigen Austausch von zwei Pseudohalogen-Funktionen handeln.

Daß eine derartige Reaktion grundsätzlich möglich ist, zeigt das lange bekannte Verhalten einfacher Ester der Schwefelsäure. Die Umsetzung von „weinschwefelsaurem Baryt“ mit Kaliumcyanid gehört zu den frühesten Entdeckungen der Organischen Chemie¹²⁾. Auf diesem Verfahren ist die klassische Synthese einfacher aliphatischer Nitrile begründet¹³⁾. In der Literatur sind jedoch keine Arbeiten zu finden, die über eine Ausbeute-Bestimmung bei höheren aliphatischen Nitrilen hinausgehen¹⁴⁾. Eine Ausnahme bildet lediglich der kürzlich beschriebene Versuch, das Tosylat des Tetrahydrofurfurylalkohols in der Kaliumcyanid-Schmelze umzusetzen¹⁵⁾. Es bildet sich zwar das gewünschte Nitril, jedoch in sehr schlechter Ausbeute. Die gleichen Autoren haben erstmalig auch den Sulfonsäureester eines Zuckers der Cyanid-Reaktion unterworfen, jedoch mit vollständig negativem Ergebnis. Die Versuche wurden mit dem 6-Mesylat der Diisopropylidengalaktose durchgeführt, einem im Hinblick auf die Reaktionsträgheit der Galaktose-Derivate offensichtlich sehr ungünstig gewählten Testobjekt.

Das Ausbleiben weiterer systematischer Untersuchungen auf dem Zuckergebiet dürfte in erster Linie darauf zurückzuführen sein, daß diese meist sehr empfindlichen Stoffe die verhältnismäßig robuste Cyanid-Schmelze nicht aushalten. Versuche bei niedriger Temperatur und in Lösung sind bisher nicht in Angriff genommen worden. Man hat den Zucker-Tosylaten wohl keine Umsetzung unter so milden Bedingungen zugetraut. Außerdem sind die Alkalicyanide nur in polaren Lösungsmitteln löslich; die stark alkalische Reaktion solcher Lösungen kann schon in der Kälte zu Anhydro-Zuckern und damit zu einer Störung der Cyanhydrin-Bildung führen. Unsere früheren Versuche an verschiedenen Tosylaten des Chinaalkohols zeigen jedoch, daß diese Schwierig-

⁸⁾ L. F. Wiggins u. D. J. C. Wood, J. chem. Soc. [London] 1951, 1180.

¹⁰⁾ F. Reber u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 29, 345 [1946].

¹¹⁾ A. B. Foster u. W. C. Overend, J. chem. Soc. [London] 1951, 3452.

¹²⁾ J. Pelouze, Liebigs Ann. Chem. 10, 249 [1834].

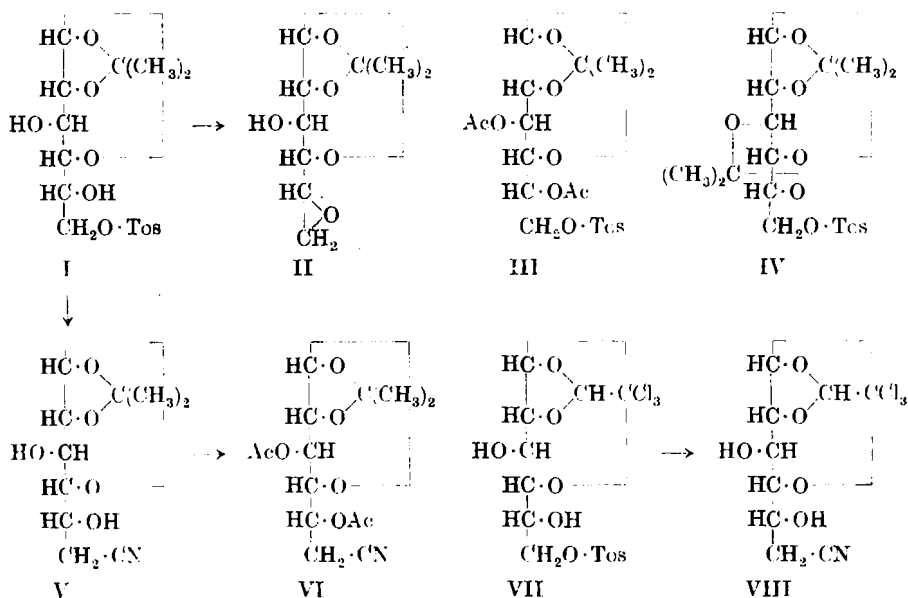
¹³⁾ E. Frankland u. H. Kolbe, Liebigs Ann. Chem. 65, 297 [1848]; P. Walden, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 3214 [1907].

¹⁴⁾ V. C. Sekera u. C. S. Marvel, J. Amer. chem. Soc. 55, 345 [1933].

¹⁵⁾ M. Zief, H. G. Fletcher u. H. R. Kirshen, J. Amer. chem. Soc. 68, 2473 [1946].

keiten überwindbar sind¹⁶⁾. Die ersten positiven Ergebnisse auf dem Zuckergebiet hat in diesem Institut W. Lorenzen¹⁷⁾ erzielt.

Als Testobjekt für unsere Untersuchungen dient das 6-Tosylat der 1.2-Isopropyliden-glucose (I). Es erfüllt die Forderung nach einer endständigen Tosylat-Gruppe, ist in der 1-Stellung alkalibeständig maskiert und läßt sich in zwei Reaktionsstufen aus der Glucose des Handels leicht darstellen¹⁸⁾. Wird diese Verbindung in Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit Kaliumcyanid geschüttelt, so scheidet sich rasch und quantitativ das schwerlösliche Kaliumtosylat ab. Als einziges isolierbares Reaktionsprodukt entsteht das Epoxyd II. Kaliumcyanid wirkt hier also nicht anders als Alkali allein⁴⁾. Versucht man, die unerwünschte Epoxyd-Bildung durch Maskierung der noch freien Oxygruppen zu unterbinden, so reagieren solche Stoffe wie das Diacetat III oder die Diisopropyliden-Verbindung IV in der Kälte nicht mehr mit Kaliumcyanid.



Unter Verzicht auf einen Schutz der freien Oxygruppen wurde nunmehr die Umsetzung der 6-Tosyl-isopropyliden-glucose I mit einer Suspension von Kaliumcyanid in Äthanol untersucht. Auch jetzt schied sich in der Kälte rasch die berechnete Menge Kaliumtosylat ab, während gleichzeitig das Kaliumcyanid verschwand. Es bildete sich wieder das Epoxyd II, doch fand man unter den Reaktionsprodukten in überwiegender Menge eine stickstoffhaltige Verbindung, die sich als das gesuchte Cyanhydrin V erwies. Ihre Reindarstellung gelingt am besten, wenn man das Rohprodukt acetyliert. Das Cyan-

¹⁶⁾ R. Grewe u. E. Nolte, *Liebigs Ann. Chem.* **575**, 1 [1951].

¹⁷⁾ W. Lorenzen, *Diplomarbeit Kiel*, 1950.

¹⁸⁾ H. Ohle u. E. Dickhäuser, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **58**, 2593 [1925].

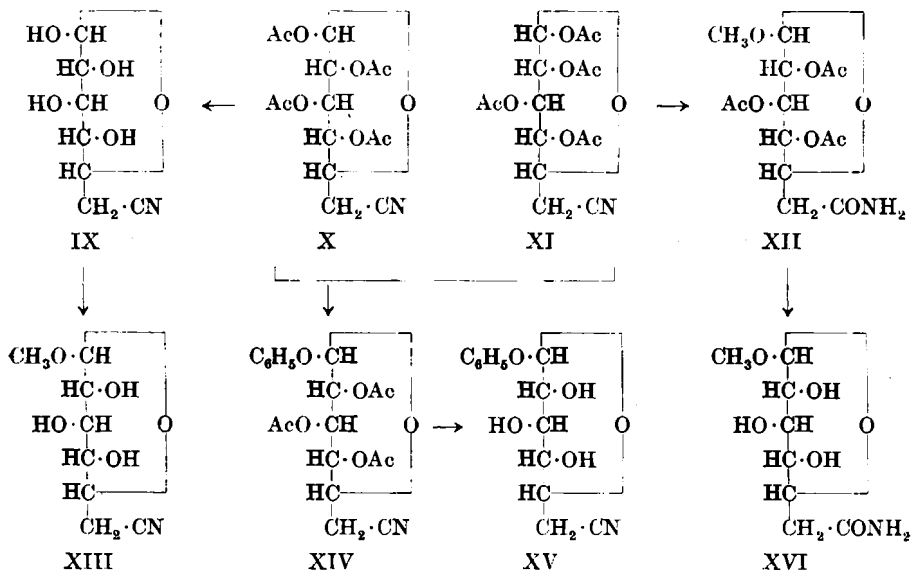
hydrin liefert dabei ein vorzüglich kristallisierendes Diacetat VI, während das Monoacetat des Epoxyds ölig bleibt und leicht abgetrennt werden kann. Werden die Acetylgruppen aus dem gereinigten Diacetat mit Natriummethylat in der üblichen Weise wieder abgespalten, so entsteht sehr reines 1.2-Isopropyliden-glucose-6-cyanhydrin (V). Erniedrigt man die Löslichkeit des Kaliumcyanids in Alkohol durch Zufügen von etwas Äther, so wird das Diacetyl-cyanhydrin VI in einer Ausbeute von 76 % der Theorie, bezogen auf das Isopropyliden-glucose-tosylat-(6) (I), gewonnen.

Führt man die Reaktion mit Natriumcyanid durch, welches in Äthanol leichter löslich ist als Kaliumcyanid, so sinkt die Ausbeute an Cyanhydrin. Auch die Verwendung von Methanol, in welchem sich das Kaliumcyanid leichter löst als in Äthanol, wirkt sich ungünstig aus.

Unter den obigen Bedingungen läßt sich auch das aus 1.2-Trichloräthyliden-glucose leicht darstellbare 6-Tosylat VII mit Kaliumcyanid umsetzen. Das entstehende Cyanhydrin VIII ist noch mit dem zugehörigen Epoxyd vermischt, von dem es nur schwierig befreit werden kann, doch liefert es eine einheitliche Diacetyl-Verbindung. Präparativ bieten diese Chloral-Derivate gegenüber den Aceton-Verbindungen keine Vorteile.

Über den Mechanismus der Tosylat-Reaktion lassen sich auf Grund der bisherigen Unterlagen noch keine Aussagen machen. Es kann wie bei den einfachen aliphatischen Nitrilen ein direkter Austausch erfolgt sein, aber auch der Weg über ein intermediär entstehendes Epoxyd ist denkbar.

Aus dem 1.2-Isopropyliden-3.5-diacetyl-glucose-6-cyanhydrin (VI) lassen sich zahlreiche neue Grundstoffe gewinnen, welche für den Konstitutionsbeweis wichtig sind. Durch längere Behandlung mit verdünnten Säuren, wodurch die beiden Acetylgruppen und der Aceton-Rest abgespalten werden, und anschließende Acetylierung erhält man in fast quantitativer Ausbeute



ein Gemisch zweier Tetraacetyl-Verbindungen X und XI, die auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Essigester bzw. Äthanol voneinander getrennt werden können.

Das schwer lösliche α -Tetraacetyl-glucose-6-cyanhydrin (XI) wird auf diese Weise sofort rein erhalten. Es unterscheidet sich von der β -Form, die man aus den Mutterlaugen isolieren kann, durch den höheren Schmelzpunkt und den höheren Drehwert. Präparativ wird das β -Tetraacetyl-glucose-6-cyanhydrin (X) am besten auf dem weiter unten beschriebenen Umweg über den freien Zucker dargestellt. Die Zuordnung der beiden Formen zur α - bzw. β -Reihe ist durch Vergleich der optischen Drehungen mit den entsprechenden Werten für die Pentaacetylglucose möglich.

$[\alpha]_D$ -Werte, in Chloroform	α -Form	β -Form
Pentaacetylglucose	+102°	+4°
Tetraacetyl-glucose-6-cyanhydrin	+108°	+9°

Diese auffallende Parallelität ist erklärlich, wenn man bedenkt, daß sich die jeweils einander gegenübergestellten Stoffe nur durch den Substituenten am optisch indifferenten Kohlenstoffatom 6 voneinander unterscheiden, bezüglich der fünf Asymmetriezentren jedoch miteinander identisch sind. Man darf aus den Drehwerten schließen, daß beide Cyanhydrin-Derivate X und XI ebenso wie die entsprechenden Pentaacetylglucosen einen 1.5-Lactol-Ring enthalten. Es ist also bei ihrer Darstellung aus der Aceton-Verbindung VI eine Ringerweiterung von der furanosiden zur pyranosiden Struktur eingetreten.

Beide Tetraacetyl-Verbindungen X und XI liefern nach hydrolytischer Abspaltung der Acetylgruppen, wie zu erwarten ist, dasselbe Glucose-6-cyanhydrin IX. Die Reindarstellung der einzelnen α - oder β -Tetraacetyl-Verbindungen kann deshalb in diesem Falle unterbleiben; man verwendet das Gemisch der Ausgangsstoffe und erzielt auf diese Weise eine Ausbeute von über 80% d. Theorie. Das freie reduzierende Cyanhydrin IX hat, aus Methanol umkristallisiert, β -Konfiguration, denn es mutarotiert in wäßriger Lösung aufwärts: $[\alpha]_D: +17^\circ \rightarrow +51^\circ$. Diese Werte stimmen weitgehend mit denen für die β -Glucose ($[\alpha]_D: +19^\circ \rightarrow +53^\circ$) überein.

Durch Rückacetylierung des Cyanhydrins IX mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in der Kälte entsteht erwartungsgemäß nur die β -Form des Tetraacetats X. Damit ist auch diese, oben schon erwähnte Verbindung präparativ leicht zugänglich. Sie liefert beim Erhitzen mit Phenol das entsprechende Phenylglykosid XIV, welches nach Abspaltung der Acetylgruppen in das β -1-Phenyl-glucose-6-cyanhydrin (XV) übergeht.

Zur Gewinnung der für den weiteren Abbau benötigten Methylglykoside stehen 2 Verfahren zur Verfügung. Entweder wird der freie Zucker direkt mit methanolischer Salzsäure an der glykosidischen Oxygruppe veräthert, oder man stellt zunächst die Acetobrom-Verbindung dar, die dann mit Methanol und Silbercarbonat behandelt und schließlich entacetyliert wird. Bei beiden Verfahren gelangen Halogenwasserstoffsäuren zur Einwirkung, welche auch

die in unseren Stoffen vorliegende Cyangruppe angreifen können, so daß man in jedem Falle mit Komplikationen rechnen muß.

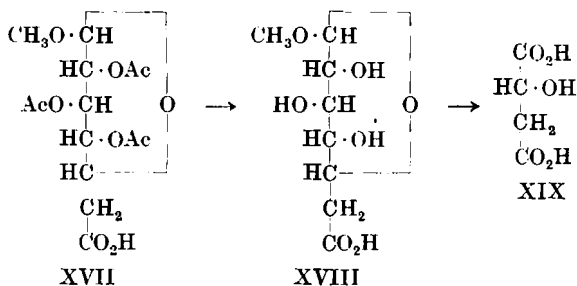
Wird nach dem zuerst genannten Verfahren das freie Cyanhydrin IX direkt veräthert, so sind unter den Reaktionsprodukten nur kleine Mengen Ammoniak nachweisbar. Unter diesen Bedingungen tritt demnach die Spaltung der Cyangruppe weitgehend zurück. Das Hauptprodukt der Reaktion läßt sich auf dem Wege über das kristalline Triacetat und Wiederabspaltung der Acetylgruppen isolieren. Das so gewonnene 1-Methyl-glucose-6-cyanhydrin ist pyranosid gebaut und hat β -Konfiguration. Es kristallisiert in zwei Modifikationen mit verschiedenen Schmelzpunkten und zeigt hierin das gleiche merkwürdige Verhalten wie die β -1-Methyl-glucopyranose, mit der es auch bezüglich des Drehwertes $[\alpha]_D$: -34° genau übereinstimmt. Entsprechend der in unserer Formulierung XIII angegebenen Ringgröße verbraucht die Substanz 2 Moll. Perjodsäure.

Zur Durchführung des zweiten Verfahrens kann man vom Gemisch der beiden Tetraacetyl-Verbindungen X und XI ausgehen; die Ausbeuten sind jedoch besser, wenn man die reine α -Form XI verwendet. Diese liefert mit Bromwasserstoff-Eisessig eine kristallisierende, ziemlich unbeständige Acetobrom-Verbindung, die sofort mit Methanol und Silbercarbonat behandelt und anschließend entacetyliert wird. Das Reaktionsprodukt XVI kristallisiert gut und läßt sich bequem reinigen. Es stellt sich heraus, daß mit der Umwandlung zur Acetobrom-Verbindung auch die Nitrilgruppe verseift wird, die nunmehr erwartungsgemäß als Säureamidgruppe vorliegt. Der neue Stoff verbraucht 2 Moll. Perjodsäure und dreht nach links; entsprechend unserer Formulierung XVI liegt somit ein β -Glykosid mit pyranosider Ringstruktur vor. Es liefert bei der Acetylierung das Triacetat XII, welches als Zwischenprodukt in rohem Zustand bereits vorgelegen hat und auf diesem Umweg am besten rein dargestellt wird.

Die neue Verbindung XVI kann als Derivat einer 6-Desoxy-hepturonsäure aufgefaßt werden. Eine eindeutige konfigurative Zuordnung dieser Hepturonsäure und damit ihre Benennung ist aber nicht ohne weiteres möglich, da allgemein bei den *d*- bzw. *l*-Heptosen das Kohlenstoffatom 6 als Bezugssystem zu fungieren hat, in unserem Falle aber das Kohlenstoffatom 6 überhaupt nicht asymmetrisch ist. Wir halten deshalb vorläufig an der *d*-Glucose als Bezugssystem fest und nennen die Verbindung XVI β -1-Methyl-6-desoxy-*d*-glucose-carbonsäure-(6)-amid.

Die Eigenschaften der bisher dargestellten Verbindungen, insbesondere die optischen Daten sowie die Ergebnisse der Perjodsäure-Titration, sind nur mit den angegebenen Formeln vereinbar. Aber auch unabhängig von dieser Überlegung läßt sich beweisen, daß in unseren Stoffen keine Kettenverzweigung vorliegen kann. Zu diesem Zwecke wird das Triacetat XII durch Behandlung mit Distickstofftrioxyd in die entsprechende Säure XVII übergeführt und anschließend in der üblichen Weise entacetyliert. Der neue Stoff XVIII ist als einziger der in der vorliegenden Untersuchung dargestellten Substanzen bisher nicht zur Kristallisation gekommen. Er verbraucht

2 Moll. Perjodsäure. Aus den in der Oxydationslösung vorhandenen Aldehyden läßt sich in Anlehnung an die bekannten Standardvorschriften¹⁹⁾ durch Nachoxydation mit Brom Oxalsäure abspalten. Als zweites Spaltstück



entsteht dabei *d*-Äpfelsäure (XIX), welche zur Charakterisierung über den Dimethylester in das Diamid übergeführt wird. Dieses zweite Spaltstück ist nur mit der Annahme vereinbar, daß die Carboxygruppe der Ausgangssäure XVIII am Kohlenstoffatom 6 der Glucose steht. Es folgt daraus eindeutig, daß der Cyanidaustausch beim Glucose-tosylat-(6) ohne Umlagerung zu einer geraden Kette von 7 Kohlenstoffatomen führt.

Beschreibung der Versuche

1.2-Isopropyliden-*d*-glucose (I) wird nach bekannter Vorschrift²⁰⁾ in 76-proz. Ausbeute aus *d*-Glucose leicht dargestellt. Zur Überführung in das 1.2-Isopropyliden-*d*-glucose-tosylat-(6) (II) verwendet man eine für die entsprechende *l*-Verbindung bereits ausgearbeitete Vorschrift²¹⁾. Die beim Einengen des Äther-Extraktes direkt anfallende erste Fraktion reinen Tosylats vom Schmp. 101° macht etwa 50% der ber. Menge aus. Durch Versetzen der Mutterlaugen mit Petroläther läßt sich die Ausbeute bis auf 64% d.Th. steigern. Es wird aber später gezeigt werden, daß man das Tosylierungsprodukt besser ausnützen kann, wenn man es ohne besondere Reinigung weiter verwendet.

1.2-Isopropyliden-3.5-diacetyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (VI): Ein Gemisch aus 10.0 g reinem 1.2-Isopropyliden-*d*-glucose-tosylat-(6), 2.0 g Kaliumcyanid, 50 ccm absol. Äthanol und 10 ccm absol. Äther wird unter Rühren 24 Std. bei 40° gehalten. Das unter diesen Bedingungen sich grobkristallin abscheidende Kaliumtosylat (4.8 g) wird abgesaugt, das Filtrat durch Zufügen von wenig Eisessig neutralisiert, i. Vak. eingedampft, der zurückbleibende Sirup in 25 ccm Pyridin gelöst und mit 10 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird mit dem gleichen Vol. Aceton verdünnt, wobei sich eine weitere Menge Kaliumtosylat (1.4 g) in feinverteilter Form abscheidet, welche durch Zentrifugieren abgetrennt wird. Anschließend dampft man i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um: 6.4 g farblose Nadeln (76% d.Th.) vom Schmp. 129°. Leicht löslich in Aceton, Essigester, Äther, Chloroform oder Pyridin; $[\alpha]_D^{25}$: +4.3° (Pyridin, $c=3$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}$ (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47 Gef. C 53.63 H 6.09 N 4.40

Wegen der vorzüglichen Kristallisationsbereitschaft dieses Cyanhydrins braucht man nicht von reinem Tosylat auszugehen. Wenn man das rohe Tosylat direkt mit Kaliumcyanid umsetzt, beträgt die Ausbeute 54% d.Th., bez. auf 1.2-Isopropyliden-*d*-glucose.

¹⁹⁾ E. L. Jackson u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 59, 994 [1937].

²⁰⁾ C. L. Mehlretter, B. H. Alexander, K. L. Mellis u. C. E. Rist, J. Amer. chem. Soc. 78, 2424 [1951].

²¹⁾ F. Blindenbacher u. T. Reichstein, Helv. chim. Acta 31, 1669 [1948].

1.2-Isopropyliden-*d*-glucose-6-cyanhydrin (V): Eine Suspension der vorstehenden Diacetyl-Verbindung in 20 ccm Methanol wird mit einer Lösung von 0.3 g Natrium in 10 ccm Methanol versetzt. Innerhalb weniger Minuten entsteht eine klare Lösung, die nach etwa 1stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur mit verd. Schwefelsäure neutralisiert wird. Man saugt vom ausgeschiedenen Natriumsulfat ab, dampft i. Vak. zur Trockne und kristallisiert aus Chloroform um. Die Rückstände, welche auch beim Reiben mit wenig Chloroform nicht mehr zur Kristallisation zu bringen sind, werden in Pyridin gelöst und mit Essigsäureanhydrid acetyliert. Auf diese Weise gewinnt man etwa 15% des Ausgangsmaterials wieder zurück. Das Cyanhydrin V schmilzt bei 112°; es ist leicht löslich in Äthanol, Aceton oder Wasser. $[\alpha]_D^{20}$: -15.2° (Pyridin, $c=1.5$). Unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Ausgangsmaterials beträgt die Ausbeute 76% d. Theorie.

$C_{10}H_{15}O_5N$ (229.3) Ber. C 52.39 H 6.60 N 6.11 Gef. C 52.43 H 6.58 N 6.14

Wenn man versucht, diese Verbindung im Anschluß an den oben beschriebenen Tosylat-Austausch direkt zu isolieren, so gewinnt man ein unscharf schmelzendes Produkt, welches sich durch Umkristallisieren aus Chloroform + Petroläther nur schwierig und unter großen Verlusten reinigen läßt. Aus den Mutterlaugen können dann kleinere Mengen der bekannten 1.2-Isopropyliden-5.6-anhydro-*d*-glucose⁴⁾ (II) isoliert werden.

1.2-Trichloräthyliden-*d*-glucose-tosylat-(6) (VII): Das bekannte Verfahren²²⁾ zur Herstellung der Monochloral-glucose aus Glucose-monohydrat („Dextropur“) läßt sich verbessern, wenn man zunächst die Glucose mit der ber. Menge Chloralhydrat und wenig Wasser zu einer zähen Lösung zusammenschmilzt und dann die vorgeschriebene Menge konz. Schwefelsäure unter Rühren und starkem Kühlen eintropft. Es wird zwar auf diese Weise keine wesentliche Verbesserung der Ausbeute erzielt (etwa 20% d. Th.), doch ist das Arbeiten in homogener Phase viel angenehmer und zeitsparend.

20.0 g 1.2-Trichloräthyliden-*d*-glucose werden in 100 ccm Pyridin warm gelöst, nach dem Abkühlen mit 11.7 g *p*-Toluolsulfochlorid versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Man nimmt dann in Äther auf, wäscht nacheinander mit verd. Salzsäure, Soda-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Benzol um. Man erhält 20.5 g (68% d. Th.) Tosylat VII vom Schmp. 146°. Leicht löslich in Äthanol, Aceton, Chloroform, Äther oder Pyridin; $[\alpha]_D^{20}$: -14.5° (Pyridin, $c=2$).

$C_{15}H_{17}O_8Cl_3S$ (463.7) Ber. C 38.85 H 3.69 Gef. C 38.97 H 3.68

1.2-Trichloräthyliden-3.4-diacetyl-*d*-glucose-tosylat-(6): Vorstehende Verbindung, mit Essigsäureanhydrid in Pyridin-Lösung behandelt, liefert quantitativ das entsprechende Diacetyl-Derivat. Die Verbindung schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 124°; $[\alpha]_D^{20}$: +12.7° (Pyridin, $c=2$).

$C_{19}H_{21}O_{10}Cl_3S$ 547.8 Ber. C 41.66 H 3.86 Gef. C 41.86 H 4.20

1.2-Trichloräthyliden-*d*-glucose-6-cyanhydrin (VIII): 10.0 g 1.2-Trichloräthyliden-*d*-glucose-tosylat-(6) (VII) werden mit 1.7 g Kaliumcyanid und 140 ccm absol. Alkohol 48 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Man zentrifugiert das ausgeschiedene Kaliumtosylat ab, neutralisiert die Lösung mit Essigsäure, dampft i. Vak. zur Trockne und kristallisiert aus Wasser um: Sternförmig gruppierte, glänzende Nadeln vom Schmp. 192°, $[\alpha]_D^{20}$: -10.4° (Pyridin, $c=2$); Ausb. 60% d. Theorie. Das Cyanhydrin VIII ist gut löslich in Aceton, Essigester oder Pyridin, mäßig in Benzol, Chloroform oder Äther.

$C_9H_{10}O_5NCl_3$ (318.6) Ber. C 33.93 H 3.16 N 4.40 Gef. C 34.08 H 3.36 N 4.21

1.2-Trichloräthyliden-3.4-diacetyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin wird durch Acetylierung der vorstehenden Verbindung erhalten. Aus Alkohol umkristallisiert, hat die Verbindung den Schmp. 152°; $[\alpha]_D^{20}$: +12.9° (Pyridin, $c=2$).

$C_{13}H_{14}O_7NCl_3$ (402.6) Ber. C 38.78 H 3.50 N 3.48 Gef. C 38.96 H 3.69 N 3.46

²²⁾ H. W. Coles, L. D. Grodhue u. R. M. Hixon, J. Amer. chem. Soc. 51, 519 [1929].

1.2-Trichloräthyliden-5.6-anhydro-*d*-glucose wird erhalten, wenn man 1.2-Trichloräthyliden-*d*-glucose-6-tosylat in Aceton-Lösung mit Kaliumcyanid umsetzt. Schmp. 145° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{20}$: -29.8° (Pyridin, $c=2$).

$C_8H_9O_5Cl_3$ (291.5) Ber. C 32.96 H 3.11 Gef. C 33.13 H 3.29

α -Tetraacetyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (XI): 50.0 g 1.2-Isopropyliden-3.5-diacetyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (VI) lösen sich in einem Gemisch aus 400 ccm Wasser und 40 ccm 2*n* H₂SO₄ auf dem Wasserbad unter Rühren allmählich auf. Nach 3 Stdn. wird eine zur Neutralisation ausreichende Menge Bariumcarbonat (8.5 g) eingetragen, filtriert, i. Vak. zur Trockne gedampft, in 150 ccm Pyridin aufgenommen und mit 90 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nach etwa 12stdg. Stehen ist das Gemisch zu einem Brei erstarrt. Man versetzt mit dem gleichen Vol. Essigester, bringt durch Erwärmen alles bis auf kleine Menge Bariumacetat in Lösung und filtriert heiß. Das beim Abkühlen sich ausscheidende Produkt XI wird aus Essigester umkristallisiert. Glänzende Nadeln vom Schmp. 210°; $[\alpha]_D^{20}$: +108.3° (Chloroform, $c=1$), Ausb. 28.5 g (50% d. Th.). Leicht löslich in Chloroform, mäßig löslich in Aceton oder Äther.

$C_{15}H_{19}O_9N$ (357.3) Ber. C 50.42 N 5.36 N 3.92 Gef. C 50.58 H 5.49 N 3.89

Aus den Mutterlaugen werden nach dem Einengen und Umkristallisieren aus Äthanol 22 g (39% d. Th.) eines um 130° unscharf schmelzenden Produktes gewonnen, welches hauptsächlich aus der β -Tetraacetyl-Verbindung X besteht. Die Reinigung dieses Gemisches ist nur unter großen Verlusten möglich; es wird am besten in der nachstehend beschriebenen Weise entacetyliert.

β -*d*-Glucose-6-cyanhydrin (IX): Als Ausgangsmaterial ist das reine α -Tetraacetyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (XI), oder das roh anfallende Gemisch der anomeren Formen wie auch die weiter unten beschriebene reine β -Form mit jeweils genau gleichem Erfolg brauchbar. 10.0 g einer dieser Tetraacetyl-Verbindungen wird in 40 ccm absol. Methanol suspendiert und mit einer Lösung von 0.1 g Natrium in 15 ccm absol. Methanol versetzt. Unter gelegentlichem Umschwenken geht der Ausgangsstoff allmählich in Lösung, die β -Form etwas schneller als die α -Form. Nach etwa 2stdg. Stehen wird mit verd. Schwefelsäure genau neutralisiert, das ausgeschiedene Natriumsulfat abzentrifugiert, i. Vak. eingengt und aus absol. Methanol umkristallisiert; Schmp. 147°, Ausb. 4.1 g. Die nicht mehr kristallisierenden Mutterlaugen werden acetyliert. Man gewinnt auf diese Weise 10% des Ausgangsmaterials in Form eines Gemisches der α - und β -Tetraacetyl-Verbindungen zurück. Unter diesen Umständen berechnet sich die Ausbeute an β -*d*-Glucose-6-cyanhydrin zu 81% d. Theorie. Leicht löslich in Wasser oder Pyridin, schwer in Aceton, Äther oder Chloroform. In 2-proz. wäbr. Lösung bei 22° beträgt die spezif. Drehung nach 5 Min. +17.6°, 10 Min. +19.0°, 15 Min. +20.1°, 20 Min. +21.2°, 60 Min. +28.3°, 120 Min. 35.3°, Endwert +50.5°. Daraus ergibt sich die Anfangsdrehung $[\alpha]_D^{20}$: +16.5°.

$C_8H_{11}O_5N$ (189.2) Ber. C 44.44 H 5.86 N 7.41 Gef. C 44.50 H 5.87 N 7.43

β -Tetraacetyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (X): 0.5 g des vorstehenden Cyanhydrins IX werden in 5 ccm Pyridin gelöst und mit 3 ccm Essigsäureanhydrid unter Kühlung versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wird i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 138°; $[\alpha]_D^{20}$: +9.0° (Chloroform, $c=2$). Die Ausbeute ist quantitativ.

$C_{15}H_{19}O_9N$ (357.3) Ber. C 50.42 H 5.36 N 3.92 Gef. C 50.56 H 5.47 N 4.08

β -1-Phenyl-2.3.4-triacetyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (XIV): 5.0 g der vorstehenden β -Tetraacetyl-Verbindung X werden mit einer Lösung von 0.08 g *p*-Toluolsulfonsäure in 5.3 g Phenol auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 1 Stde. wird in Äthylchlorid aufgenommen, die Lösung mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand liefert, aus Äthanol umkristallisiert, fast reines, um 175° schmelzendes Triacetyl-glucosid in einer Ausbeute von 66% d. Theorie. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol steigt der Schmp. auf 182°; $[\alpha]_D^{20}$: -27.5° (in Chloroform, $c=2$). Leicht löslich in Aceton oder Chloroform.

$C_{16}H_{21}O_8N$ (391.4) Ber. C 58.30 H 5.41 N 3.58 Gef. C 58.38 H 5.50 N 3.76

Die α -Form des Tetraacetylglucose-6-cyanhydrins läßt sich nach dieser Methode nicht zum entsprechenden Phenylglucosid umsetzen, da es auch bei höherer Temperatur in der Phenolschmelze unlöslich ist.

β -1-Phenyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (XV): 3.4 g des vorstehenden rohen Triacetyl-phenylglucosids XIV vom Schmp. 175° werden mit einer Lösung von Natriummethylat in absol. Methanol entacetyliert. Im einzelnen verfährt man wie bereits beim β -*d*-Glucose-6-cyanhydrin beschrieben. Das in einer Ausbeute von 74% d.Th. erhaltene Reaktionsprodukt bildet farblose Blättchen (aus Äthanol), die bei 193° schmelzen; $[\alpha]_D^{25}$: -81.8° (in Pyridin, $c=2$). Schwer löslich in Essigester, Äther oder Chloroform.

$C_{13}H_{15}O_5N$ (265.3) Ber. C 58.87 H 5.70 N 5.28 Gef. C 58.98 H 5.72 N 5.36

Der Stoff liefert beim Acetylieren quantitativ das oben bereits beschriebene Triacetyl-Derivat, welches auf diesem Umweg am besten rein dargestellt wird.

β -1-Methyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (XIII): 2.3 g β -*d*-Glucose-6-cyanhydrin (IX) werden mit 30-ccm einer 3-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in absol. Methanol 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit überschüss. Bleicarbonat neutralisiert, filtriert, i.Vak. eingedampft und der Rückstand mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3.3 g (90% d.Th.) einer aus wenig Äthanol kristallisierenden Triacetyl-Verbindung, welche unscharf in der Nähe von 130° schmilzt. Die Substanz wird am besten ohne weitere Reinigung gleich anschließend wieder entacetyliert. Das so gewonnene Reaktionsprodukt (0.9 g) schmilzt, aus Äthanol umkristallisiert, bei 151°. Die Verbindung löst sich leicht in Wasser, Methanol oder Pyridin, ziemlich schwer in Äther oder Chloroform. Beim Umkristallisieren aus Essigester wird eine zweite Modifikation vom Schmp. 164° erhalten, welche nach Animpfen auch aus alkohol. Lösung auskristallisiert; $[\alpha]_D^{25}$: -33.5° (Wasser, $c=3$).

$C_8H_{13}O_6N$ (203.2) Ber. C 47.29 H 6.45 N 6.89 Gef. C 47.44 H 6.50 N 7.15

139.8 mg Substanz verbr. 6.04 ccm einer 0.218 *m* Perjodsäure-Lösung, entspr. 1.92 Atomen O.

β -1-Methyl-2.3.4-triacetyl-*d*-glucose-6-cyanhydrin (XII): 0.5 g der vorstehenden Verbindung XIII werden in 5 ccm Pyridin gelöst und mit 0.5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Der nach dem Abdampfen i.Vak. erhaltene Rückstand gibt aus Äthanol glänzende Nadeln vom Schmp. 144°. $[\alpha]_D^{25}$: -15.5° (Chloroform, $c=2$); Ausb. quantitativ. Leicht löslich in Methanol, Chloroform oder Äther.

$C_{14}H_{19}O_8N$ (329.3) Ber. C 51.06 H 5.82 N 4.26 Gef. C 51.37 H 5.89 N 4.30

β -1-Methyl-6-desoxy-*d*-glucose-carbonsäure-(6)-amid (XVI): 12.0 g α -Tetraacetylglucose-cyanhydrin (XI) werden mit 50 ccm konz. Eisessig-Bromwasserstoffsäure unter häufigem Umschütteln bei Raumtemperatur behandelt. Nach etwa 5 Stdn. ist das Gemisch zu einem Brei erstarrt. Man nimmt in Chloroform auf, setzt einige Eisstückchen hinzu, wäscht zuerst mit wenig Wasser, dann mit verd. Soda-Lösung bis zur neutralen Reaktion und schließlich noch einmal mit konz. Magnesiumsulfat-Lösung. Die verbleibende Chloroform-Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. vorsichtig abgedampft. Der sirupöse Rückstand wird in 75 ccm Methanol aufgenommen. Ohne Rücksicht auf die nunmehr spontan einsetzende Kristallisation der Acetobrom-Verbindung werden 10 g trocknes Silbercarbonat zugesetzt. Die Reaktion setzt unter schwacher Erwärmung sofort ein und wird nach dem Stehenlassen über Nacht durch mäßiges Erwärmen auf dem Wasserbad beendet. Man filtriert durch ein mit Kohle gedichtetes Filter, dampft i.Vak. ab und bringt den Rückstand durch Behandlung mit Äthanol zur Kristallisation. Man erhält auf diese Weise 5.9 g eines Rohproduktes, welches zweckmäßig sofort in der üblichen Weise mit einer Lösung von Natriummethylat in Methanol entacetyliert wird. Das Reaktionsprodukt bildet farblose Nadeln vom Schmp. 173° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{25}$: -24.5° (Wasser, $c=2$). Es löst sich leicht in Wasser, Methanol oder Pyridin, schwerer in Chloroform, Aceton oder Äther; Ausb. 2.2 g (28% d.Th.).

Die gleiche Verbindung wird auch aus der β -Form des Tetraacetylglucose-6-cyanhydrins auf demselben Wege erhalten.

$C_8H_{13}O_6N$ (221.2) Ber. C 43.44 H 6.84 N 6.33 Gef. C 43.47 H 6.41 N 6.65

152.3 mg Sbst. verbr. 6.41 ccm einer 0.218 *m* Perjodsäure-Lösung, entspr. 2.03 Atomen O.

β -1-Methyl-2.3.4-triacetyl-6-desoxy-*d*-glucose-carbonsäure-(6)-amid (XII): 1.5 g der vorstehenden Verbindung XVI werden unter Erwärmen in 10 ccm Pyridin gelöst und nach dem Abkühlen mit 2.5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Derbe Kristalle (2.1 g = 89% d.Th.) vom Schmp. 190°, die sich leicht in Methanol, Aceton oder Chloroform lösen; $[\alpha]_D^{25}$: -9.2° (Chloroform, $c = 1$).

$C_{14}H_{21}O_2N$ (347.3) Ber. C 48.41 H 6.10 N 4.03 Gef. C 48.55 H 6.16 N 4.09

β -1-Methyl-2.3.4-triacetyl-6-desoxy-*d*-glucose-carbonsäure-(6) (XVIII): 3.5 g der vorstehenden Verbindung XII werden in 10 ccm Eisessig gelöst und unter Kühlung mit flüss. Distickstofftrioxyd bis zur bleibenden Blaufärbung versetzt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird etwas Eis zugefügt und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Man muß bei dieser und den nachfolgenden Operationen beachten, daß das gesuchte saure Reaktionsprodukt beträchtlich in Wasser löslich ist. Die sauren Anteile der Chloroform-Lösung werden in Soda-Lösung übergeführt und aus dieser nach dem Ansäuern wieder in Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Essigester unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 166°; $[\alpha]_D^{25}$: -14° (in Chloroform, $c = 2$). Ausb. 2.5 g (72% d.Th.). Leicht löslich in Wasser, Äthanol, Essigester oder Chloroform, schwer in Äther, unlöslich in Petroläther.

$C_{14}H_{20}O_{10}$ (348.3) Ber. C 48.27 H 5.79 Gef. C 48.45 H 5.82

Abbau zur *d*-Äpfelsäure: 350 mg der vorstehenden Verbindung XVIII werden in absol. Methanol gelöst und mit etwas mehr als 1 Äquiv. Bariummethylat, gelöst in Methanol, versetzt. Nach 2 Tagen wird mit Wasser verdünnt und alles Barium durch Zusatz einer genau äquiv. Menge Schwefelsäure entfernt. Man engt die Lösung i. Vak. ein, setzt eine bestimmte, ausreichende Menge Perjodsäure-Lösung zu, führt die Lösung in einen 25-cm-Meßkolben über und füllt auf bis zur Marke. Nach 2 Tagen entnimmt man eine 2-cm-Probe und stellt fest, daß 1.97 Moll. Perjodsäure verbraucht sind. Die restlichen 23 ccm der Lösung werden aufgearbeitet, indem man die Jodsäure zusammen mit der überschüss. Perjodsäure als schwerlösliche Strontiumsalze entfernt und anschließend mit 0.4 ccm Brom bei Ggw. von 4 g Strontiumcarbonat oxydiert. Man folgt bei den einzelnen Operationen genau der ausführlichen Standard-Vorschrift¹⁹). Das Strontiumsalz des Reaktionsproduktes (270 mg) ist in Wasser sehr leicht löslich und kann deshalb auch nicht aus Wasser kristallin erhalten werden. Man dampft die wäßr. Lösung i. Vak. zur Trockne und unterwirft das amorphe Produkt der Hydrolyse und der Nachoxydation mit Brom¹⁹). Durch Barytwasser wird anschließend die gebildete Oxalsäure ausgefällt; das überschüss. Baryt wird mit Schwefelsäure, die noch vorhandenen Bromionen werden mit Silbercarbonat entfernt. Man dampft zur Trockne, nimmt in Methanol auf und verestert mit Diazomethan. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. zurückbleibende Öl wird schließlich mit methanol. Ammoniak-Lösung bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach 24stdg. Stehenlassen filtriert man von geringen Mengen eines amorphen Niederschlages ab, dampft die Lösung i. Vak. zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Das Produkt schmilzt unscharf zwischen 149 und 154°; es wird durch vorsichtige Sublimation i. Hochvak. gereinigt und schmilzt dann bei 154°. Ausb. 40 mg (etwa 30% d.Th.); $[\alpha]_D^{25}$: $+39.4^\circ$ (in Wasser, $c = 0.7$). Eine Vergleichsprobe von reinem *d*-Äpfelsäurediamid schmilzt bei 156° und gibt mit dem Abbau-produkt keine Schmp.-Erniedrigung; $[\alpha]_D^{25}$: $+40.2^\circ$ (Wasser, $c = 1$).