

Schmp. (aus Wasser) 172°, Lit.³⁾ 172°. Daneben konnte noch eine geringe Menge 5-Äthyl-4-phenyl-oxazol isoliert werden.

Oxazole aus α -Halogen-ketonen mit Formamid und Schwefelsäure

Zu dem Gemisch aus α -Halogen-ke-ton und überschüss. Formamid wurde bei etwa 150° unter Rühren eine Mischung aus Formamid und konz. Schwefelsäure langsam zugegeben. Zur Aufarbeitung wurde das dunkelbraune Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen und die obere Oxazolschicht in Äther aufgenommen.

5-Methyl-4-phenyl-oxazol: Aus 21 g α -Brom-propio-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 7.5 Stdn.; Ausb. 5 g (31% d.Th.). Farblose Flüssigkeit, riecht ähnlich wie Propio-phenon; Sdp.₇₆₀ 235°, Sdp.₁₀ 113–115°.

C₁₀H₉ON (159.2) Ber. C 75.48 H 5.70 N 8.80 Gef. C 75.32 H 6.04 N 9.02

5-Äthyl-4-phenyl-oxazol: Aus 23 g α -Brom-butyro-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 7.5 Stdn.; Ausb. 8 g (47% d.Th.). Gelbliches Öl, riecht ähnlich wie Butyro-phenon; Sdp.₉ 118–120°.

C₁₁H₁₁ON (173.2) Ber. C 76.26 H 6.40 N 8.09 Gef. C 75.73 H 6.32 N 8.46

5-*i*-Propyl-4-phenyl-oxazol: Aus 24 g α -Brom-*i*-valero-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 6.5 Stdn.; Ausb. 12 g (64% d.Th.). Gelbes Öl; Sdp.₁₀ 132–135°.

C₁₂H₁₃ON (187.2) Ber. N 7.48 Gef. N 7.64

5-Butyl-4-phenyl-oxazol: Aus 26 g α -Brom-capro-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 7 Stdn.; Ausb. 12 g (71% d.Th.). Gelbliches Öl, riecht ähnlich wie Capro-phenon; Sdp.₇₆₀ 278°, Sdp.₁₀ 147–150°.

C₁₃H₁₅ON (201.3) Ber. C 77.58 H 7.51 N 6.96 Gef. C 77.30 H 7.40 N 7.40

5-Hexyl-4-phenyl-oxazol: Aus 28 g α -Brom-caprylo-phenon, 45 g Formamid und einem Gemisch aus 20 g Formamid und 10 g konz. Schwefelsäure in 8 Stdn.; Ausb. 15 g (65% d.Th.). Gelbes Öl, Sdp.₁₀ 162°.

C₁₅H₁₉ON (229.3) Gef. C 79.94 H 8.52 N 6.01

110. Friedrich Weygand und Horst Gölz: 1-C-Phenyl-d-manno-hexulose

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]

(Eingegangen am 8. März 1954)

Die Ketogruppe des 1-C-Phenyl-2,3:4,5-diisopropyliden-*d*-glucosons kann mit Lithiumaluminiumhydrid glatt in sterisch einheitlichem Sinne zur Oxygruppe reduziert werden, wobei die *d*(-)-Mandelsäure-Konfiguration an C¹ auftritt. Der Konfigurationsbeweis erfolgte durch Methylierung und Perjodatspaltung zu *d*(-)-*O*-Methyl-mandelsäure.

In der Literatur finden sich in den letzten Jahren zahlreiche Angaben über die Synthese von 1-C-Phenyl-zuckeralkoholen¹⁾ und 1-C-Phenyl-anhydrozuckeralkoholen (Glykosyl-benzolen)²⁾, die durch Friedel-Crafts-Reaktionen oder durch Grignard-Reaktionen

¹⁾ C. D. Hurd u. W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1664 [1945]; **67**, 1759, 1972 [1945]; W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1711 [1946]; C. D. Hurd u. R. P. Holysz, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1735, 2005 [1950]; W. A. Bonner u. J. M. Craig, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3480 [1950].

²⁾ W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3126 [1951].

herstellbar sind. Auch die Konfiguration an dem dabei entstehenden neuen asymmetrischen C¹-Atom konnte in einigen Fällen geklärt werden^{2, 3}), indem durch geeignete Abbaureaktionen eine stereochemische Verknüpfung mit der *d*(-) bzw. *l*(+)-Mandelsäure⁴) hergestellt wurde.

1.1-C-Diphenyl-zuckeralkohole, wie 1.1-Diphenyl-dulcit, -sorbit und -arabitol sind bereits von C. Paal und Mitarbb.⁵) durch Grignard-Reaktion aus den entsprechenden acetylierten Aldonsäurelactonen erhalten worden. Auf analoge Weise konnten H. Ohle und I. Bleil⁶) 1932 aus 2-Keto-2.3;4.5-diisopropyliden-*d*-gluconsäure (I) mit Phenylmagnesiumbromid das 1-C-Phenyl-2.3;4.5-diisopropyliden-*d*-glucoson (II) neben dem 1.1-C-Diphenyl-2.3;4.5-diisopropyliden-*d*-glucoson gewinnen. Mit den damals verfügbaren Reduktionsmitteln gelang es aber H. Ohle und I. Bleil nicht⁶), die CO-Gruppe zur OH-Gruppe zu hydrieren.

Im Zusammenhang mit der Konstitution des Chloroamphenicols und mit Versuchen zur Synthese eines Abkömmlings dieses Antibiotikums mit verlängerter zuckerähnlicher Seitenkette haben wir die Reduktion von II mit Lithiumaluminiumhydrid untersucht. Man erhält mit 3–4 Moll. LiAlH₄ aus II in siedendem Äther bei 3–4stdg. Reaktionsdauer den sek. Alkohol III, der aus Ligroin umkristallisierbar und im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 180–200° destillierbar ist.

Da die erhaltene Verbindung einen scharfen Schmp. (95–95.5°) besitzt und in über 85% d.Th. in reiner Form isolierbar ist, erfolgt hier durch asymmetrische Lenkung die Reduktion von II mit LiAlH₄ bevorzugt in einer der stereochemisch möglichen Richtungen. Die Bestimmung der Konfiguration an C¹ in III ist leicht möglich: Durch Methylierung mit Methyljodid i. Ggw. von Silberoxyd, die allerdings infolge sterischer Hinderung nicht leicht erfolgt, erhält man die 1-O-Methyl-1-C-phenyl-2.3;4.5-diisopropyliden-*d*-fructose (IV) in schönen Kristallen vom Schmp. 151°. Die Abspaltung der beiden Isopropylidenreste aus IV gelingt mit einem Gemisch aus 1*n* H₂SO₄ und Isopropanol. Die 1-O-Methyl-1-C-phenyl-*d*-fructose (V) liegt nach dem Umkristallisieren aus viel Aceton in Form feiner Nadelchen vom Schmp. 158.5° vor. Sie mutarotiert in Pyridin aufwärts. Die Spaltung mit Perjodat liefert unter Verbrauch von 4 Moll. des Oxydationsmittels *O*-Methyl-mandelsäure, die zunächst als Öl vorlag und nach der Veresterung mit Diazomethan, Hochvakuumdestillation und Verseifung mit verd. Schwefelsäure in krist. Form vom Schmp. 65.5° und $[\alpha]_D^{20}$: –150.9° ($c = 0.685$, in Äthanol) isoliert wurde. Es handelt sich demnach um die *d*(-)-*O*-Methyl-mandelsäure⁷). V hat an C^{1,3,4} u. 5 *d*-manno-Konfiguration und kann daher als 1-O-Methyl-1-C-phenyl-β-*d*-manno-hexulopyranose bezeichnet werden⁸).

³) W. A. Bonner u. C. D. Hurd, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4290 [1951].

⁴) K. Freudenberg, F. Brauns u. H. Siegel, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 193 [1923]; K. Freudenberg u. L. Markert, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 1753 [1925].

⁵) C. Paal u. E. Wiedenköff, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 2827 [1906]; C. Paal u. F. Hörnstein, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 1361, 2823 [1906].

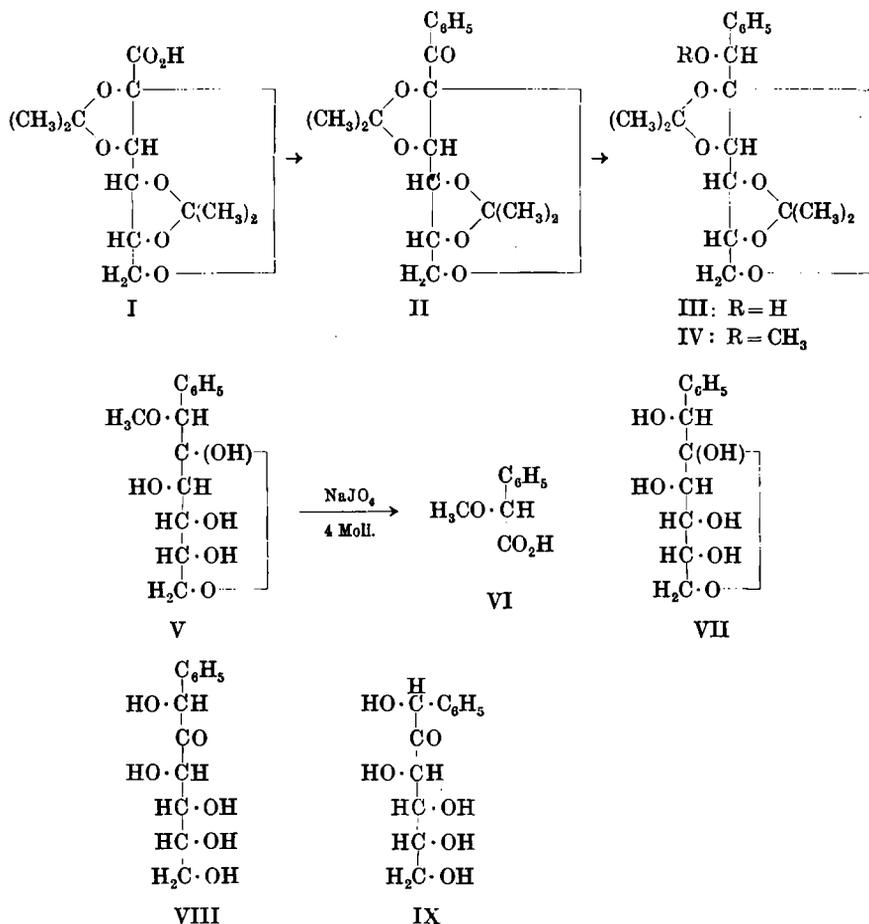
⁶) Liebigs Ann. Chem. **492**, 1 [1932].

⁷) A. McKenzie u. H. Wren, J. chem. Soc. [London] **115**, 611 [1919]; Schmp. 63 bis 64° und $[\alpha]_D$: –150.1° in Äthanol; W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3126 [1951]; Schmp. 65–66° und $[\alpha]_D$: –148.4° in Äthanol.

⁸) Nach den neuen Regeln der Kohlenhydrat-Nomenklatur, die von der Chemical Society, London, und der American Chemical Society ausgearbeitet worden

(Fortsetzung der Fußn. ⁸) s. S. 709.)

Die Konfiguration an C¹ stimmt also mit der von Chloroamphenicol (= Chloromycetin)⁹⁾ überein.



Aus der nichtmethylierten Verbindung III lassen sich schon mit 10-proz. Essigsäure bei 100° die beiden Isopropylidenreste leicht abspalten. Man er-

sind (vergl. J. chem. Soc. [London] 1952, 5103 ff.), ist der nichtmethylierte Zucker in der offenkettigen Form als 1-Phenyl-d-manno-hexulose zu bezeichnen, weil nach Regel 7 die 2-Ketosen als -ulosen zu benennen sind und nach Regel 6 nicht-asymmetrische C-Atome in der Zuckerkette (hier C²) bei der Konfigurationsangabe unberücksichtigt bleiben. — Eine Schwierigkeit ergibt sich noch: Auch der Zucker, der der Projektionsformel IX entspricht, ist eine 1-Phenyl-d-manno-hexulose, hat aber an C¹ die umgekehrte Konfiguration wie VIII. Wir schlagen daher vor, für alle 1-C-substituierten Hexulosen Projektionsformeln nach VIII zu verwenden. Bei dieser Schreibweise erkennt man im vorliegenden Fall deutlich die sterische Beziehung zur d(-)-Mandelsäure. — Herrn Dr. R. S. Cahn, Editor des J. chem. Soc. [London], danken wir bestens für freundliche Hinweise zur Nomenklaturfrage.

⁹⁾ M. C. Rebstock, H. M. Crooks jr., J. Controulis u. Q. R. Bartz, J. Amer. chem. Soc. 71, 2458 [1949].

hält eine krist. Verbindung vom Schmp. 163⁰ und daneben etwa die gleiche Menge eines nichtkristallisierenden Sirups¹⁰⁾.

Die krist. Verbindung erleidet in wäßr. Lösung nach beendeter Mutarotation ($[\alpha]_D^{20}$: -58.1⁰) bei Zugabe von wenig verd. Natronlauge eine Drehungsänderung auf $[\alpha]_D^{20}$: -4.1⁰. Papierchromatographisch lassen sich sodann zwei Zucker nachweisen, wobei der eine den gleichen R_F -Wert wie der Ausgangszucker hat, der andere aber etwas langsamer wandert. Welcher 1-C-Phenylzucker hierbei entstanden ist, bleibt offen.

Beim Versuch, die Konfiguration an C¹ in VII durch Perjodatoxydation zu bestimmen, entstand bei Verwendung von Natriummetaperjodat, wobei die Lösung allmählich sauer wurde, keine Mandelsäure. Es trat alsbald der Geruch nach Benzaldehyd auf. Hingegen lieferte die Perjodatspaltung in alkalischem Medium ($p_{II} > 10$) neben etwas Benzoesäure Mandelsäure, deren Schmelzpp. (123⁰, 128⁰) und spezif. Drehungen (-53⁰, -82.5⁰) bei zwei Versuchen zeigten, daß unter den Versuchsbedingungen offenbar schon vor der Spaltung Epimerisierung (und nach der Spaltung noch Racemisierung) eingetreten ist. Die negative Drehung der Mandelsäure zeigt aber, daß in VII an C¹ die *d*-Mandelsäure-Konfiguration vorliegt.

Es gelang nicht, aus VII definierte Reaktionsprodukte mit Hydroxylamin oder Phenylhydrazin zu isolieren.

Beschreibung der Versuche

1-C-Phenyl-2,3;4,5-diisopropyliden-*d*-manno-hexulopyranose (III): 14 g Lithiumaluminiumhydrid (70–80-proz.) werden in 200 ccm Äther 30 Min. erhitzt. Zur erkalteten Lösung gibt man unter Rühren 25 g 1-C-Phenyl-2,3;4,5-diisopropyliden-*d*-glucoson (II)⁹⁾, worauf einige Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt wird. Hierbei fällt allmählich ein Niederschlag aus, und bei Reaktionsende ist der Kolben mit einem dicken Brei erfüllt. Nach der Zersetzung mit 150 ccm Wasser wird die äther. Lösung mit Calciumchlorid getrocknet. Der beim Verdampfen des Äthers hinterbleibende Sirup wird in 80 ccm heißem Ligroin aufgenommen, aus dem die Verbindung beim Erkalten in Prismen auskristallisiert. Ausb. bis 85% d.Th.; Schmp. 95–95.5⁰ nach zweimaligem Umkristallisieren. Leicht löslich in Aceton, Chloroform, Äther und Benzol.

$[\alpha]_D^{20}$: -15.4 ± 1⁰ ($c = 2.4$, in Chloroform)

C₁₈H₂₄O₆ (336.4) Ber. C 64.28 H 7.14 akt. H 0.29

Gef. C 64.22 H 7.13 akt. H 0.24 (bei 95⁰)

1-O-Methyl-1-C-phenyl-2,3;4,5-diisopropyliden-*d*-manno-hexulopyranose (IV): Die Methylierung von III erfolgt schwierig. 15 g frisch bereitetes Silberoxyd¹¹⁾ und 25 ccm Methyljodid werden zu 5 g III gegeben. Nach 20stdg. Kochen wird etwa 1/3 des Methyljodids abdestilliert und 10 bis 12 Stdn. weitererhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 80 ccm Chloroform verdünnt und abfiltriert, der Rückstand wird 2mal mit je 50 ccm Chloroform ausgezogen. Nach dem Eindampfen zum Sirup wird die Methylierung in gleicher Weise wiederholt, insgesamt 6mal. Dann werden aus dem resultierenden Sirup nach Anreiben mit 10 ccm Petroläther 2.4 g der gesuchten Verbindung erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 151⁰; $[\alpha]_D^{20}$: -50.3 ± 1⁰ ($c = 1.08$, in Chloroform).

C₁₉H₂₆O₆ (350.5) Ber. C 65.06 H 7.48 OCH₃ 8.86 Gef. C 65.03 H 7.66 OCH₃ 8.87

1-O-Methyl-1-C-phenyl-β-*d*-manno-hexulopyranose (V): 3 g IV werden in 30 ccm Isopropanol und 30 ccm 1 *n* H₂SO₄ 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Ent-

¹⁰⁾ Durch die Phenylgruppe können Isomerisierungen und Epimerisierungen begünstigt sein, so daß neben der erwarteten Ketose VII die an C¹ epimere neben 1-C-Phenyl-*d*-mannose und 1-C-Phenyl-*d*-glucose entstehen können.

¹¹⁾ B. Helferich u. W. Klein, Liebigs Ann. Chem. 450, 225 [1926].

fernung der Schwefelsäure mit Bariumcarbonat und Waschen des Isopropanols wird i. Vak. zum Sirup eingeengt. Nach dem Aufnehmen in 600 ccm heißem Aceton kristallisieren innerhalb eines Tages im Eisschrank prachtvolle, seidig glänzende Nadeln aus. Nach weiterem Umkristallisieren aus 50 ccm Äthanol Ausb. 80% d.Th., Schmp. 158.5°; gut löslich in Wasser, Alkohol, Pyridin, unlöslich in Ligroin, Benzol, Chloroform.

$[\alpha]_D^{20}$: $-94.5^\circ \pm 1^\circ$ Endwert ($c = 1.0$, in Wasser)

$[\alpha]_D^{20}$: $-127.2^\circ \rightarrow -66.8 \pm 1^\circ$ nach 96 Stdn. ($c = 1.38$, in absol. Pyridin)

$C_{13}H_{18}O_6$ (270.3) Ber. C 57.76 H 6.71 OCH_3 11.48 Gef. C 57.85 H 6.81 OCH_3 11.55

Perjodatspaltung von V: 20 Mikromole Substanz verbrauchen, in Wasser gelöst, innerhalb von 1,2,3,4,26,72 Stdn. 3.71, 3.70, 3.72, 3.69, 3.79, 3.91 Mikromole Natriummetaperjodat bei Zimmertemperatur. Zur Isolierung der *d*(-)-*O*-Methyl-mandelsäure wird die Oxydationslösung von 530 mg V mit Kochsalz gesättigt und 3 mal je 50 ccm Chloroform extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrockneten Extrakte hinterlassen beim Einengen 320 mg eines gelbbraunen Öles. Nach dem Aufnehmen in sied. Petroläther und Verdampfen hinterbleiben 275 mg Rückstand, der keine Neigung zur Kristallisation erkennen läßt. Nach Veresterung mit Diazomethan in Äther gehen bei 60–70°/1 Torr 185 mg eines Öles über. Zur Verseifung wird mit 2 ccm 1.5*n* H₂SO₄ 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, worauf die Mandelsäure nach der Sättigung mit Natriumsulfat mit 30 ccm Chloroform extrahiert wird. Nach dem Eindampfen kristallisiert die Säure sofort durch. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 10 ccm Petroläther Schmp. 65.5°.

$[\alpha]_D^{20}$: -150.9° ($c = 0.685$, in absol. Äthanol)

$C_9H_{10}O_3$ (166.2) Ber. C 65.05 H 6.07 Gef. C 65.34 H 6.09

1-C-Phenyl-*d*-manno-hexulose (VII): 3 g III werden mit 100 ccm 10-proz. Essigsäure 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen i. Vak. und dem Zugeben von einigen ccm Aceton kristallisiert der Sirup etwa zur Hälfte durch. Das krist. Material wird aus 300 ccm Aceton oder 25 ccm Isopropanol umkristallisiert. Schmp. 163°; löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, Chloroform und Ligroin.

$[\alpha]_D^{20}$: $-58.1^\circ \pm 1^\circ$ (Endwert) ($c = 0.85$ in Wasser)

$[\alpha]_D^{20}$: $-93.6^\circ \rightarrow -34.2 \pm 1^\circ$ (Endwert nach 20 Stdn.) ($c = 0.72$ in Pyridin)

$C_{12}H_{16}O_6$ (256.2) Ber. C 56.25 H 6.25 Gef. C 56.23 H 6.29

$R_F = 0.62$ mit *n*-Butanol-Eisessig-Wasser (4+1+5 Vol.) auf Whatman-PapierNr. 1 und Papierlängen von 100 cm. $R_F = 0.60$ mit *n*-Butanol-Äthanol-Wasser (9+1+10 Vol.). Nachweis des Zuckers auf den Papierchromatogrammen mit 3,4-Dinitro-benzoesäure¹².

Läßt man eine wäßr. Lösung des Zuckers mit etwas verd. Natronlauge bei Zimmertemperatur stehen, so erreicht die Drehung nach etwa 3 Tagen unter Gelbfärbung den Endwert von $[\alpha]_D^{20}$: -4.1° . Beim Chromatographieren zeigt sich, daß nunmehr zwei Zuckerflecke auftreten. Der R_F -Wert des schneller wandernden ist identisch mit dem des Ausgangszuckers, der zweite Zucker wandert mit einem um 0.05 kleineren R_F -Wert. Die Wanderungstrecken betragen hierbei 50 bis 70 cm.

¹²) F. Weygand u. H. Hoffmann, Chem. Ber. 83, 405 [1950].