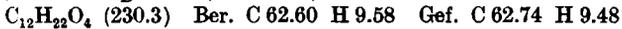
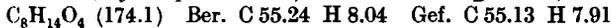


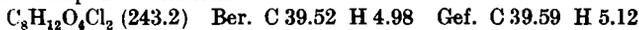
diol-(1.3) analog dem Darstellungsverfahren von M. M. Sprung⁶) in 90-proz. Ausbeute dargestellten Verbindung vom Sdp.₁₋₂ 116–117°. Dickes, in Wasser schwer, in Alkohol, Äther und Benzol leicht lösliches Öl. n_D^{20} 1.4640, d_4^{20} 1.0690; Mol.-Gew. (kryoskop. in Benzol) 230.0, Mol.-Refr._D 59.45 (ber. 59.79).



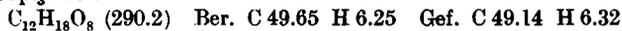
Kristallisation fand erst nach Monaten statt; Schmp. 121°. Bis-[4-methyl-1.3-dioxolan]-(2.2') bzw. 2.7- oder 2.6-Dimethyl-1.4.5.8-naphthodioxan analog dem Verfahren von M. M. Sprung⁶); Ausb. 55% d.Theorie. Leicht bewegliche, angenehm riechende Flüssigkeit vom Sdp.₃ 79°; unlöslich in Wasser. Die Verbindung gleicht eher dem Glyoxal-tetraäthylacetal als den ihr ähnlichen cyclischen Acetalen: n_D^{25} 1.4453, d_4^{25} 1.1117, Mol.-Gew. (kryoskop. in Benzol) 169.6, Mol.-Refr._D 42.29 (ber. 42.42).



Bis-[chlormethyl-1.3-dioxolan]-(2.2')- bzw. 2.7- oder 2.6-Bis-[chlormethyl]-1.4.5.8-naphthodioxan wurde nach H. Orth¹³) dargestellt und die allmählich sich ausscheidenden Kristalle aus Alkohol fraktioniert kristallisiert. Neben der Verbindung mit dem Schmp. 86° wurde noch eine in Alkohol schwerer lösliche Verbindung mit dem Schmp. 174° erhalten.



Bis-[4-acetylmethyl-1.3-dioxolan]-(2.2')- bzw. 2.7- oder 2.6-Bis-[acetylmethyl]-1.4.5.8-naphthodioxan: Aus wäbr. 30-proz. Glyoxal-Lösung und Monoacetin; Sdp.₃ 135°.



216. L. Vargha: Über die Substitution von Tosyloxy-Gruppen durch Acetoxy-Gruppen in Polyoxy-Verbindungen. Eine neue Darstellungsweise von *l*-Idose-Derivaten aus *d*-Glucose

[Aus dem Forschungsinstitut für die pharmazeutische Industrie, Budapest]

(Eingegangen am 13. Juli 1954)

Es wurde der Austausch von Tosyloxy-Gruppen gegen Acetoxy-Gruppen in einigen Zucker-Derivaten untersucht. Tosylester, welche die Tosyloxy-Gruppe an einem Ring-Kohlenstoffatom tragen, erwiesen sich unter den angewandten Reaktionsbedingungen als sehr beständig. Dagegen ließen sich die Tosyloxy-Gruppen durch Acetoxy-Gruppen in solchen Verbindungen ersetzen, in denen sie sich in der Seitenkette eines Furanose-Ringes befinden.

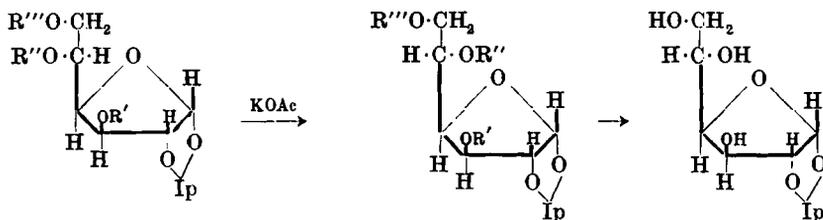
Es wurde so ein neuer, ergiebiger präparativer Weg von der *d*-Glucose zur *l*-Idose gefunden. Die *l*-Idose konnte nicht in kristallinem Zustand gewonnen werden; sie wandelte sich beim Aufbewahren allmählich in *l*-Sorbitose um.

Während die Substitutionsreaktionen der Sulfonyloxy-Gruppen durch Acetoxy-Gruppen und der Mechanismus solcher Reaktionen im Falle von einfachen sekundären Alkoholen hauptsächlich von Phillips und Kenyon eingehend studiert worden sind¹⁾, fehlen offenbar analoge systematische Untersuchungen in der Zucker-Reihe. Das ist umso überraschender, weil in der Zucker-Gruppe zahlreiche Tosyl- und Mesylester dargestellt und von mehreren Gesichtspunkten aus untersucht worden sind. In der Literatur findet man nur vereinzelte diesbezügliche Angaben.

¹⁾ H. Phillips, J. chem. Soc. [London] 1923, 44; J. H. Houssa, J. Kenyon u. H. Phillips, J. chem. Soc. [London] 1929, 1700.

mus können die von entgegengesetzter Seite, d. h. von der inneren Seite der ν -Formation her angreifenden Acetoxy-Anionen wegen Platzmangels nicht in die ν -Formation eindringen; demzufolge bleibt unter den angewandten Versuchsbedingungen die Substitution aus.

Zu den weiteren Versuchen wurden die 1.2-Isopropyliden-5-tosyl-6-benzoyl-⁷⁾ (Va) und die 1.2-Isopropyliden-5.6-ditosyl-*d*-glucofuranose⁷⁾ (Vb) gewählt. In diesen Substanzen befinden sich die sekundären Tosyloxy-Gruppen in der Seitenkette des Furanose-Ringes. Im Falle eines S_N2 -Mechanismus war unter Walden-Umkehrung am Kohlenstoffatom 5 die Bildung von sonst schwer zugänglichen *l*-Idose-Derivaten zu erwarten. Nach 8stdg. Kochen dieser Substanzen mit 4 Äquivalenten Kaliumacetat war der Austausch noch nicht vollständig und das erhaltene schwefelhaltige Produkt konnte durch Kristallisation nicht in einheitliche Form gebracht werden. Nach Wiederholung der Versuche wurden aber die bisher unbekannte 3.5-Diacetyl-6-benzoyl- (VIa) und die 3.5.6-Triacetyl-1.2-isopropyliden-*l*-idofuranose (VIb) mit guter Ausbeute in reinem Zustand erhalten. Die 3-Acetyl-1.2-isopropyliden-6-benzoyl-5-tosyl-*d*-glucofuranose⁸⁾ (Vc) lieferte ebenfalls VIa, ein Beweis dafür, daß die Substitution unmittelbar und nicht etwa über intermediäre Anhydro-Derivate verläuft.



Va: R' = H, R'' = Ts, R''' = Bzo VIa: R' = R'' = Ac, R''' = Bzo
 Vb: R' = H, R'' = R''' = Ts VIb: R' = R'' = R''' = Ac
 Vc: R' = Ac, R'' = Ts, R''' = Bzo

VII

Die Verbindungen VIa und VIb lieferten bei der alkalischen Hydrolyse mit guter Ausbeute die von A. J. Meyer und T. Reichstein⁹⁾ schon beschriebene 1.2-Isopropyliden-*l*-idofuranose (VII). Aus der Tatsache, daß der Austausch erst nach zweimaligem Behandeln mit Kaliumacetat vollständig wurde, folgt, daß die umkehrbare Reaktion nicht allzusehr in der Richtung $V \rightarrow VI$ verschoben ist.

Damit ist ein neuer präparativer Weg von der *d*-Glucose zu *l*-Idose gefunden, welcher an Kürze und Ausgiebigkeit die von E. Fischer und J. W. Fay¹⁰⁾, bzw. Meyer und Reichstein⁹⁾ beschriebenen Methoden übertrifft. Dabei ist als Ausgangsmaterial die nach H. Ohle und E. Dickhäuser⁷⁾ mit befriedigender Ausbeute darstellbare 1.2-Isopropyliden-5.6-ditosyl-*d*-glucofuranose (Vb) gegenüber dem schwer zugänglichen 6-Benzoyl-5-tosyl-Derivat zu bevorzugen.

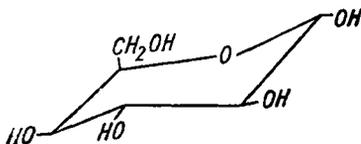
⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 2600 [1925].

⁸⁾ H. Ohle, E. Euler u. R. Lichtenstein, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2885 [1929].

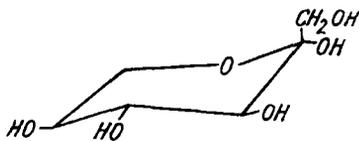
⁹⁾ Helv. chim. Acta 29, 152 [1946]. ¹⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 1975 [1895].

Durch den Besitz von größeren Mengen 1.2-Isopropyliden-*l*-idose wurde uns die nähere Untersuchung der bisher nur in sirupösem Zustande bekannten *l*-Idose ermöglicht. Die Hydrolyse wurde nach Meyer und Reichstein⁹⁾ mit $n/10$ H_2SO_4 ausgeführt, jedoch etwas energischer, denn sonst war sie, wie Reduktionsbestimmungen nach Bertrand zeigten, nicht vollständig. Der erhaltene wasserklare Sirup ergab bei der Analyse die für eine Hexose berechnete elementare Zusammensetzung, sein Drehungsvermögen ($[\alpha]_D^{20} : -17.4^0$) lag ganz in der Nähe des von E. Sorkin und T. Reichstein¹¹⁾ für die *d*-Idose gemessenen Wertes ($[\alpha]_D^{20} : +15.8^0$; in Wasser, $c = 2.274$). Die Verbindung war zunächst papierchromatographisch einheitlich. Jedoch nach 6-7-tägigem Aufbewahren des Sirups oder seiner absol. alkohol. Lösung in einem Jenaer Glasgefäß erschien im Papierchromatogramm ein zweiter Fleck in gleicher Höhe mit einem *l*-Sorbose-Fleck, welcher mit der Zeit immer stärker wurde. Gleichzeitig trübte sich der anfangs klare Sirup und nach drei Monaten konnte man aus 3.5 g Sirup 2 g einer kristallisierten Substanz isolieren, welche sich als *l*-Sorbose erwies. Aus der absol. alkohol. Lösung kristallisierte beim Aufbewahren ebenfalls *l*-Sorbose aus.

Somit erweist sich die Idose nicht nur in saurem (Bildung von Idosan¹¹⁾), sondern auch in neutralem Medium im Vergleich mit den meisten Aldohexosen als sehr instabil. Diese Instabilität erklärt, warum Idose in der Natur nicht zu finden ist. Der ungewöhnlich leichte Verlauf der Lobry deBruyn-van Ekenstein-Umwandlung ist wohl teilweise auf die verhältnismäßige Labilität



VIII



IX

des Pyranose-Ringes in der Idose zurückzuführen. *l*-Idose-Lösungen röten nämlich Fuchsin-schweflige Säure, ein Zeichen dafür, daß in der Gleichgewichtslösung bedeutende Mengen der Aldehyd-Form vorhanden sind. Die relative Labilität des Ringsystems erklärt jedoch den leichten Verlauf der Sorbose-Bildung allein nicht. Denn im sterischen Modell der stabileren Sessel-Form (1 C-Konstellation) der α -Idose (VIII) kommt nach R. E. Reeves¹²⁾ nur ein „Instabilitätsfaktor“ vor, nämlich die axiale CH_2OH -Gruppe am Kohlenstoffatom 5. α - und β -*l*-Sorbose (IX) enthalten aber ebenfalls je einen Instabilitätsfaktor, die axiale CH_2OH -, bzw. OH -Gruppe am Kohlenstoffatom 2. Die leichte Bildung der Sorbose aus Idose ist damit zu erklären, daß der Gleichgewichtszustand durch die verhältnismäßig gute Kristallisationsfähigkeit der Sorbose dauernd gestört wird.

¹¹⁾ Helv. chim. Acta 28, 1 [1945].

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. 72, 1499 [1950].

Beschreibung der Versuche

1.2-Isopropyliden-3.5-ditosyl-*l*-xylofuranose (III): Eine Lösung von 6.6 g 1.2-Isopropyliden-*l*-xylofuranose¹³⁾ und 20 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 30 cm Pyridin wird zwei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf das dunkelbraune Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen. Das ausgeschiedene ölige Produkt wird in Äther aufgenommen, die Äther-Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Behandeln mit Kohle eingedampft. Der sirupöse Rückstand erstarrt in einigen Tagen. Nach Verreiben mit wenig Alkohol wird die Substanz abgesaugt, mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen und aus 20 cm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 13 g; Schmp. 90–91°, $[\alpha]_D^{20} + 34.1^\circ$ (in Chloroform, $c = 2.994$).

$C_{22}H_{26}O_9S_2$ (498.6) Ber. C 53.00 H 5.25 S 12.86 Gef. C 52.84 H 5.46 S 12.63

5-Acetyl-1.2-isopropyliden-3-tosyl-*l*-xylofuranose (IV): Eine Lösung von 4.98 g 1.2-Isopropyliden-3.5-ditosyl-*l*-xylofuranose (III) und 3.92 g (4 Äquiv.) Kaliumacetat in 50 cm Essigsäureanhydrid wurde 8 Stdn. rückfließend gekocht. Nach Abdestillieren des Essigsäureanhydrids i.Vak. löste man den Rückstand in Wasser und Äther. Die vorher filtrierte Lösung wurde getrennt, die Äther-Schicht getrocknet, mit Kohle behandelt und eingedampft. Den sirupösen Rückstand (3.5 g) kristallisierte man aus 5 cm Äthanol: 2 g der Verbindung IV vom Schmp. 84–85°. $[\alpha]_D^{20} + 31.6^\circ$ (in Chloroform; $c = 2.346$). P. A. Levene und H. L. Raymond¹⁴⁾ fanden für das entsprechende *d*-Xylose-Derivat $[\alpha]_D^{20} - 33.0^\circ$ (in Chloroform; $c = 2.0$).

$C_{17}H_{22}O_8S$ (386.3) Ber. C 52.84 H 5.73 S 8.30 Gef. C 52.63 H 5.89 S 8.45

3.5-Diacetyl-1.2-isopropyliden-6-benzoyl-*l*-idofuranose (VIa): Eine Lösung von 17.2 g 1.2-Isopropyliden-6-benzoyl-5-tosyl-*d*-glucofuranose (Va)⁷⁾ und 13 g (4 Äquiv.) wasserfreiem Kaliumacetat wurde in 140 cm Essigsäureanhydrid 8 Stdn. rückfließend gekocht. Hierauf destillierte man das Essigsäureanhydrid i.Vak. ab und nahm den Rückstand in Wasser und Äther auf. Nach Filtrieren wurde die getrocknete und mit Kohle behandelte Äther-Schicht eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 10 g weiße, noch schwefelhaltige Nadeln vom Schmp. 112–117°. Da die Substanz durch Umkristallisieren nicht schwefelfrei erhalten werden konnte, wurde sie (10 g) mit 6 g Kaliumacetat in 80 cm Essigsäureanhydrid der beschriebenen Behandlung nochmals unterworfen. Man erhielt dann die Substanz nach Umkristallisieren aus Äthanol in farblosen, schwefelfreien Nadeln. Ausb. 7 g (50% d.Th.); Schmp. 121–122°, $[\alpha]_D^{20} - 19.6^\circ$ (in Chloroform; $c = 2.806$).

$C_{20}H_{24}O_9$ (408.3) Ber. C 58.82 H 5.92 Gef. C 58.70 H 5.88

Die 3-Acetyl-1.2-isopropyliden-5-tosyl-6-benzoyl-*d*-glucopyranose⁸⁾ lieferte unter den beschriebenen Versuchsbedingungen ebenfalls VIa vom Schmp. 121–122°.

3.5.6-Triacetyl-1.2-isopropyliden-*l*-idofuranose (VIb): 60 g 1.2-Isopropyliden-5.6-ditosyl-*d*-glucofuranose⁷⁾ und 47 g Kaliumacetat (100% Überschub) wurden in 600 cm Essigsäureanhydrid 8 Stdn. rückfließend gekocht. Nach Abdestillieren des Essigsäureanhydrids i.Vak. und Behandeln mit Eiswasser nahm man den Rückstand in Chloroform auf. Die Chloroform-Lösung wurde mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und i.Vak. eingedampft. Weil der ölige Rückstand (46.6 g) noch schwefelhaltig war, wurde die beschriebene Behandlung mit 36.5 g Kaliumacetat in 460 cm Essigsäureanhydrid wiederholt. Die nun erhaltene und mit reichlich Kohle geschüttelte Chloroform-Lösung hinterließ einen braunen Sirup, welcher beim Aufbewahren und Reiben bei 0° allmählich durchkristallisierte. Der Kristallbrei wurde mit 10 cm Äthanol bei 0° verrührt, abgesaugt, mit wenig eiskaltem Äthanol gewaschen und aus 30 cm Äthanol umkristallisiert. Ausb. an reiner Substanz nach Aufarbeiten der Mutterlaugen 25 g (60% d.Th.). Schmp. 95–96°; $[\alpha]_D^{20} 0^\circ$ (in Chloroform; $c = 3.210$).

$C_{15}H_{22}O_9$ (346.3) Ber. C 52.02 H 6.40 Gef. C 52.24 H 6.44

¹³⁾ W. N. Haworth u. Ch. R. Porter, J. chem. Soc. [London] 1928, 611.

¹⁴⁾ J. biol. Chemistry 102, 317 [1933].

1.2-Isopropyliden-*l*-idofuranose (VII)⁹)

1. 30 g 3.5.6-Triacetyl-1.2-isopropyliden-*l*-idofuranose (VIb) wurden in 200 ccm heißem Äthanol gelöst, die Lösung mit 168 ccm 2*n* NaOH (30% Überschuß) versetzt und 1 Stde. rückfließend gekocht. Nach Sättigen mit Kohlendioxyd saugte man das ausgeschiedene Carbonat ab und dampfte die Lösung i.Vak. ein. Der trockene Rückstand wurde dreimal mit je 100 ccm heißem Aceton extrahiert, die Aceton-Lösung nach einigen Stunden filtriert, i.Vak. eingedampft und der trockene Rückstand aus 50–60 ccm Chloroform zweimal umkristallisiert. Man erhielt feine Nadelchen vom Schmp. 114–115°. Ausb. 14 g (70% d.Th.); $[\alpha]_D^{25}$: -27.6° (in Wasser; $c = 2.336$). Die Verbindung lieferte mit Phenylhydrazin nach Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure ein Osazon, welches sich nach Schmp. und Misch-Schmp. (156–160°) mit *l*-Sorboseazon als identisch erwies.

2. VII wurde auch aus 5 g 3.5-Diacetyl-1.2-isopropyliden-6-benzoyl-idofuranose (VIa) durch 2stdg. Kochen in alkohol. Lösng. (40 ccm) mit 2*n* NaOH (30 ccm) ebenso gewonnen wie aus dem Triacetyl-Derivat. Ausb. 1.75 g. Bei der Acetylierung von 0.5 g in 3 ccm Pyridin mit 1.4 g Essigsäureanhydrid entstand die oben beschriebene 3.5.6-Triacetyl-1.2-isopropyliden-*l*-idofuranose von Schmp. 95–96°.

l-Idose: Die Lösung von 10 g 1.2-Isopropyliden-*l*-idofuranose in $n/10$ H₂SO₄ wurde in einem 200-ccm-Meßkolben bei 50° bis zum Konstantwerden der Reduktionsfähigkeit nach Bertrand (8 Stdn.) aufbewahrt. Die spezif. Drehung der sauren Lösung betrug dann: $[\alpha]_D^{25}$: -17.2° ($c = 3.64$). Hierauf neutralisierte man die Lösung mit gewaschenem Bariumcarbonat und filtrierte durch ein mit gewaschenem Bariumcarbonat gedichtetes Filter. Nach Eindampfen i.Vak. unter 40° Badtemp. wurde der erhaltene Sirup dreimal in je 20 ccm absol. Äthanol aufgenommen und jedesmal i.Vak. scharf eingedampft. Dann löste man den Rückstand in 50 ccm absol. Äthanol, filtrierte die trübe Lösung nach Stehenlassen über Nacht, dampfte i.Vak. völlig ein und trocknete den klaren Sirup i.Vak. über Diphosphorpentoxyd. $[\alpha]_D^{20}$: -17.4° (in Wasser; $c = 3.64$).

C₆H₁₂O₆ (180.1) Ber. C 40.00 H 6.71 Gef. C 40.09 H 6.81

Die frisch bereitete *l*-Idose erwies sich papierchromatographisch einheitlich, $R_F = 1.450$, bez. auf *d*-Glucose. Angewandtes Lösungsmittelgemisch: 2 Tle. Pyridin, 3 Tle. *n*-Butanol, 1.5 Tle. Wasser. Die Entwicklung geschah nach Bespritzen mit einem Gemisch von 1 Tl. $n/10$ AgNO₃, 1 Tl. 5*n* NH₄OH und 2 Tln. 2*n* NaOH mit Dampf. Beim Stehenlassen des Sirups in einem Jenaer Kolben erschien nach einigen Tagen im Papierchromatogramm ein zweiter Fleck in gleicher Höhe mit einem aufgetragenem *l*-Sorbose-Fleck, welcher mit der Zeit immer stärker wurde, und der anfangs klare Sirup trübte sich allmählich. Nach 75tägig. Aufbewahren wurden 3.5 g des Sirups mit 10 ccm absol. Äthanol verrührt und der ungelöste krist. Anteil abgesaugt. Man erhielt 2 g Substanz, welche sich nach Schmp. und Misch-Schmp. (160–163°), Drehung und Analyse als *l*-Sorbose erwies. Auch aus einer absol. äthanol. Lösung der *l*-Idose schied sich allmählich *l*-Sorbose in schönen Kristallen aus. *l*-Idose rötet Fuchsin-schweflige Säure.