

Kurt Heyns und Peter Köll

1.6-Anhydrofuranosen, III<sup>1)</sup>

## Isolierung der 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allofuranose aus dem Gleichgewicht der D-Allose in saurer Lösung

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 27. März 1972)

Im Gleichgewicht der D-Allose in saurer Lösung werden neben ca. 13% 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allopyranose ca. 1% 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allofuranose (**2**) gaschromatographisch gefunden. Die Isolierung von **2** aus diesem Gleichgewichtsgemisch gelingt über die Isopropylidenverbindung **1** (Ausbeute 0.5%), die, im Gegensatz zu den Isopropylidenderivaten der 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allopyranose, resistent gegenüber der Hydrolyse mit Essigsäure ist.

1.6-Anhydrofuranosen, III<sup>1)</sup>

### Isolation of 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allofuranose from the Equilibrium Mixture of D-Allose in Acidic Medium

In the equilibrium of D-allose in acidic medium about 1% 1.6-anhydro- $\beta$ -D-allofuranose (**2**) was detected by gas chromatography besides approximately 13% 1.6-anhydro- $\beta$ -D-allopyranose. Isolation of **2** from this equilibrium mixture was achieved by the isopropylidene compound **1** (yield 0.5%), which, in contrast to the isopropylidene derivatives of 1.6-anhydro- $\beta$ -D-allopyranose, resists hydrolysis in acetic acid.

In saurer Lösung kommen im Gleichgewicht der reduzierenden Hexosen neben den Pyranose- und Furanose- sowie anderen Formen deren 1.6-Anhydride in wechselnder Menge vor. Während im Falle der 1.6-Anhydro- $\beta$ -pyranosen die Gleichgewichtskonzentrationen bekannt sind und deren Abschätzung auf Grund von thermodynamischen Daten möglich war<sup>2,3,4)</sup>, konnte noch nicht in allen Fällen ein Nachweis der 1.6-Anhydro-furanosen erbracht werden. Es wurden bisher 0.17% 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-glucofuranose<sup>5)</sup>, 0.95% 1.6-Anhydro- $\alpha$ -D-galaktofuranose<sup>6)</sup>, 2.5% 1.6-Anhydro- $\alpha$ -D-talofuranose<sup>3)</sup>, 0.04% 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-mannofuranose<sup>7)</sup>, 1.6% 1.6-Anhydro- $\beta$ -L-altrofuranose<sup>8)</sup> und 0.6% 1.6-Anhydro- $\alpha$ -L-gulofuranose<sup>9)</sup> im Gleichgewicht mit den entsprechenden Zuckern gefunden. Noch nicht nachgewiesen

1) Als I. und II. Mitteil. sollen I. c.<sup>7)</sup> und <sup>8)</sup> gelten.

2) S. J. Angyal, Austral. J. Chem. **21**, 2737 (1968).

3) S. J. Angyal und K. Dawes, Austral. J. Chem. **21**, 2747 (1968).

4) S. J. Angyal, Angew. Chem. **81**, 172 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 157 (1969).

5) S. Peat, W. J. Whelan, T. E. Edwards und O. Owen, J. chem. Soc. [London] **1958**, 586.

6) N. K. Richtmyer, Arch. Biochem. Biophysics **78**, 376 (1958).

7) K. Heyns, P. Köll und H. Paulsen, Chem. Ber. **104**, 830 (1971).

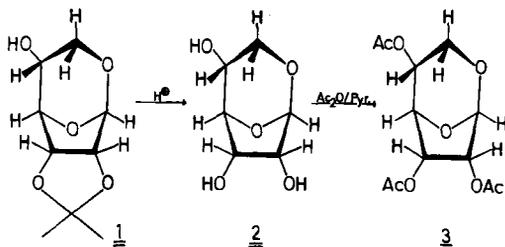
8) K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll, Chem. Ber. **104**, 2063 (1971).

9) P. Köll und H.-P. Nissen, unveröffentlicht.

und auch noch nicht isoliert bzw. auf anderen Wegen dargestellt wurden die 1,6-Anhydro- $\alpha$ -D-idofuranose und die 1,6-Anhydro- $\beta$ -D-allofuranose (**2**). Eine theoretische Berechnung der Konzentrationen insgesamt steht noch aus.

Versuche, die Furanose **2** durch Vakuum-Pyrolyse von D-Allose zu gewinnen, blieben im Gegensatz zu den Erfahrungen bei den entsprechenden Furanosen der *gluco*-<sup>10)</sup>, *galakto*-<sup>11)</sup> und *manno*-Konfiguration<sup>9)</sup> erfolglos. Es wurde ein Pyrolysat erhalten, das, wie durch Dünnschichtchromatographie in Aceton gezeigt werden konnte, eine Vielzahl von Verbindungen enthielt, die nicht voneinander zu trennen waren.

Versuche zur direkten Isolierung von **2** aus dem sauren Gleichgewicht nach teilweiser Abtrennung von Allose und Zerstörung des verbleibenden Restes durch Bariumhydroxid-Behandlung blieben ebenfalls ohne Erfolg. Wurde jedoch der nach Zerstörung der Allose erhaltene Rückstand nicht-reduzierender Zucker, der vorwiegend aus 1,6-Anhydro- $\beta$ -D-allopyranose („Allosan“) bestand, mit Aceton und Schwefelsäure umgesetzt, so konnte dünn-schichtchromatographisch neben den beiden Isopropylidenderivaten des Allosans\*) ein weiteres Isopropylidenderivat nachgewiesen werden. Hydrolyse dieses Gemisches mit verdünnter Essigsäure führte nur bei den Derivaten des Allosans zur Acetonabspaltung, während die dritte Verbindung nicht angegriffen wurde. Einengen und Chloroformextraktion lieferte das Isopropylidenderivat **1** in 0,5proz. Ausbeute neben 5% Allosan (bezogen auf eingesetzten Zucker, ohne Berücksichtigung der zurückgewonnenen Allose).



**1** ist nicht nur gegenüber Essigsäure, sondern insgesamt gegenüber hydrolytischen Einflüssen relativ unempfindlich; so führt mehrtägige Behandlung mit 0,1  $n$   $H_2SO_4$  kaum zur Abspaltung des Isopropylidenrestes. Erst durch 1  $n$   $H_2SO_4$  wird es in befriedigender Weise, ohne wesentlichen Angriff des Anhydringenes, in die freie 1,6-Anhydro- $\beta$ -D-allofuranose (**2**) übergeführt. Die Resistenz der Acetalgruppierung entspricht der bekannten Stabilität zweier *cis*-verknüpfter Fünfringe sowie der besonderen Stabilität der 2,3-*O*-Isopropylidengruppe in Furanosen der *allo*-Konfiguration<sup>12)</sup>. Da die Isopropylidengruppe keiner sterischen Beeinflussung durch die Anhydrobrücke unterliegt, unterscheidet sich **1** wesentlich von den entsprechenden

\*) Über die regioselektive Isopropylidenierung des Allosans wird an anderer Stelle berichtet werden.

<sup>10)</sup> R. J. Dimler, H. A. Davis und G. E. Hilbert, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1377 (1946).

<sup>11)</sup> R. M. Hann und C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2241 (1941); B. H. Alexander, R. J. Dimler und C. L. Mehlretter, ebenda **73**, 4658 (1951).

<sup>12)</sup> J. A. Mills, Advances Carbohydrate Chem. **10**, 34 (1955); M. Haga, M. Takano und S. Tejima, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **14**, 237 (1970); J. M. Ballard und B. E. Stacey, ebenda **12**, 37 (1970).

*manno*- und *gulo*-Isomeren, die zwar ebenfalls *cis*-verknüpfte Acetalgruppen in den Stellungen 2 und 3 aufweisen, wegen der starken Wechselwirkungen mit der Anhydrobrücke jedoch sehr leicht hydrolysiert werden<sup>7)</sup>.

Die analytischen Daten sowie das NMR-Spektrum von **1** stimmen mit der angegebenen Struktur überein. Durch Acetylierung der freien Hydroxylgruppe konnte auf Grund der eintretenden Signalverschiebung im NMR-Spektrum das Multipllett bei  $\tau$  7.20 eindeutig als das von 5-H erkannt und somit vom ähnlich strukturierten Multipllett bei  $\tau$  5.84 (4-H) unterschieden werden.

Die durch Hydrolyse von **1** erhaltene freie Anhydroverbindung **2** konnte nicht kristallin erhalten werden. Ihr Drehwert entspricht mit  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-2^\circ$  ( $c = 0.9$  in  $H_2O$ ) nicht dem von uns vorher errechneten Wert von  $+25.4^\circ$ <sup>8)</sup>. (Auch der berechnete Wert der *talo*-Verbindung stimmt nicht mit einem gemessenen Wert von ca.  $43^\circ$ <sup>13)</sup> überein.) Der Grund für diese Abweichungen mag darin liegen, daß es unzulässig ist, die Substituenten in den Stellungen 2 und 3 als unabhängig voneinander zu betrachten. Daneben könnten jedoch auch konformative Unterschiede im Grundskelett, insbesondere im Furanoseteil, eine einfache Berechnung nicht gestatten. Es hat sich jedoch erwiesen, daß durch Änderung der Konfiguration an C-5 eine relativ konstante Drehwertänderung von ca.  $40^\circ$  bewirkt wird (*D-manno*  $\rightarrow$  *L-gulo*:  $-38.1^\circ$ ; *D-altro*  $\rightarrow$  *L-galakto*:  $-37^\circ$ ; *D-allo*  $\rightarrow$  *L-talo*:  $-41^\circ$ ). Dies läßt erwarten, daß der für die bisher noch nicht dargestellte *ido*-Verbindung berechnete Wert von  $-5.1^\circ$  wegen der Beziehungen zur in C-5 epimeren *gluco*-Verbindung annähernd richtig sein könnte. Das Vorzeichen dieser Drehwertänderung ist auch bei Anwendung des allgemeineren Ansatzes von Whiffen und Brewster<sup>14)</sup> in seiner Weiterentwicklung durch Lemieux<sup>15)</sup> zu erwarten. Die drei zu betrachtenden Wechselwirkungen sind in der  $\beta$ -D- (bzw.  $\beta$ -L-) Reihe Null oder heben sich gegenseitig auf, während demgegenüber in der  $\alpha$ -L- (bzw.  $\alpha$ -D-)Reihe eine negative (bzw. positive) C/O-Wechselwirkung zwei O/O-Wechselwirkungen von null Grad gegenübersteht. Der gefundene Betrag ist jedoch wesentlich größer als hiernach zu erwarten wäre, was möglicherweise auf eine gewisse Abflachung des Sechsrings in diesem Teil schließen läßt.

Acetylierung von **2** liefert das Triacetat **3**, dessen NMR-Spektrum den Erwartungen entspricht (vgl. Abbild.). Die beobachteten Kopplungskonstanten stimmen fast völlig mit den vorher vermuteten<sup>8)</sup> überein. Lediglich  $J_{2,3}$  ist mit 6.3 Hz etwas kleiner als erwartet. Das NMR-Spektrum spricht für eine  $E_0$ -Konformation des Furanoseringes ( $J_{1,2} = J_{3,4} = 0$  Hz). Eine entsprechende Konformation wurde durch Röntgenstrukturanalyse für die 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-mannofuranose gefunden<sup>16)</sup>. Demgegenüber wird für das Acetat der 1.6-Anhydro- $\alpha$ -D-galaktofuranose auf Grund von NMR-Ergebnissen eine  $E_1$ -Konformation angenommen<sup>17)</sup>.

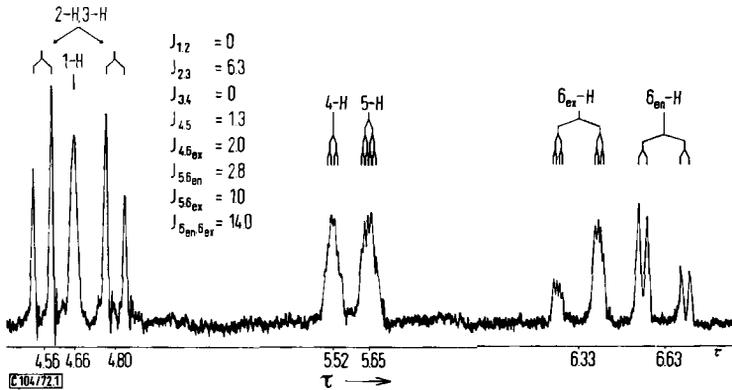
<sup>13)</sup> S. J. Angyal, persönliche Mittel.

<sup>14)</sup> D. H. Whiffen, Chem. and Ind. 1956, 964; J. H. Brewster, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5475, 5483 (1959).

<sup>15)</sup> R. U. Lemieux und J. C. Martin, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **13**, 139 (1970); R. U. Lemieux, Internat. Symposium über Kohlenhydratchemie, Paris, August 1970; H. Paulsen und M. Friedmann, Chem. Ber. **105**, 718 (1972).

<sup>16)</sup> G. A. Jeffrey, persönliche Mittel.

<sup>17)</sup> R. U. Lemieux und R. Nagarajan, Canad. J. Chem. **42**, 1270 (1964), vgl. l. c.<sup>3)</sup>, Fußnote S. 2754.



NMR-Spektrum der 2.3.5-Tri-*O*-acetyl-1.6-anhydro- $\beta$ -D-allofuranose (3)  
(100 MHz in  $C_6D_6$  mit TMS als innerem Standard)

Zur quantitativen Erfassung der im sauren Gleichgewicht der *D*-Allose gebildeten Menge 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allofuranose (2) wurden Gleichgewichtsgemische, erhalten durch 120stündige Behandlung von *D*-Allose und 1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allopyranose mit 0.5 *n*  $H_2SO_4$  bei 95°, acetyliert und gaschromatographisch untersucht. Unter Zugrundelegung der vorher ermittelten Retentionszeiten für 3, Allosantriacetat und die verschiedenen Acetate der Allose, sowie unter Hinzuziehung eines Eichgemisches, wurden folgende Werte erhalten:

	Gleichgewichtszusammensetzung (in %)		
	Allose	1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allopyranose	2
Allose	86.6	12.5	0.9
1.6-Anhydro- $\beta$ -D-allopyranose	86.0	12.8	1.2

Die Werte für das Allosan stimmen etwa mit denen von 14% überein, die von anderen Autoren gemessen wurden<sup>3,18</sup>. 2 liegt in einer Konzentration vor, die etwas oberhalb der bei der Galaktose gefundenen liegt. Unter der Annahme, daß der Anteil derjenigen freien Furanoseform, aus der das Anhydrid gebildet werden kann ( $\alpha$ - oder  $\beta$ -), im Gleichgewicht des betreffenden Zuckers<sup>4</sup>) ein grobes Maß auch für den Anteil dieses Anhydrides ist, kann erwartet werden, daß auch im Gleichgewicht der *D*-Idose ein nennenswerter Anteil 1.6-Anhydrofuranose gefunden werden kann.

### Beschreibung der Versuche

Optische Drehungen wurden in 10-cm-Küvetten mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter Mod. 141 bestimmt. IR-Spektren wurden auf einem Perkin-Elmer-Gitter-Spektrographen Mod. 257 aufgenommen. Für die NMR-Spektren (TMS innerer Standard) standen die Varian Geräte T-60 und HA-100 zur Verfügung. Die Spin-Entkopplungsversuche erfolgten nach der frequency-sweep-Methode. Die Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel G (Merck) verfolgt. Laufmittel A: Äther; B: Aceton. Anfärbung: Diphenylamin/Anilin in äthanolischer Phosphorsäure. Gaschromatographische Untersuchungen wurden auf dem F 20-Gerät von Perkin-Elmer an gepackten 2-m-Säulen durchgeführt.

<sup>18</sup>) J. W. Pratt und N. K. Richtmyer, J. Amer. chem. Soc. 77, 1906 (1955).

*1.6-Anhydro-2.3-O-isopropyliden-β-D-allofuranose (1)*: 35.8 g *D-Allose*<sup>19</sup> wurden in 300 ccm 0.2*n* HCl 18 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Neutralisation mit Dowex 2X-8 (OH<sup>-</sup>) wurde eingeeengt und nicht umgesetzte *Allose* aus 300 ccm Äthanol langsam auskristallisiert. Es konnten so 26.0 g *Allose* (73%) zurückgewonnen werden. Die Mutterlauge wurde eingeeengt, in 200 ccm Wasser aufgenommen und 3 Stdn. mit 10 g *Bariumhydroxid* im V2A-Becher auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Neutralisation mit CO<sub>2</sub> wurde filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde 3 mal mit je 200 ccm heißem Äthanol extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden eingeeengt. Der verbleibende Sirup wurde mit 250 ccm absol. *Aceton* und 1 ccm konz. *Schwefelsäure* 10 Stdn. gerührt. Anschließend wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert, filtriert und zum Sirup eingeeengt. Dieser Sirup wurde 48 Stdn. mit 40 ccm 90proz. Essigsäure bei Raumtemp. behandelt. Die Essigsäure wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 30 ccm Wasser aufgenommen. Fünffaches Ausschütteln mit je 30 ccm Chloroform lieferte nach Abziehen des Lösungsmittels und Kristallisation aus Diisopropyläther/*n*-Heptan 210 mg **1** (0.5%). Schmp. 147°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +14.4° (*c* = 1 in CHCl<sub>3</sub>). (Aus der wäbr. Phase konnten durch Einengen und Kristallisation 1.6 g *1.6-Anhydro-β-D-allopyranose* (4.7%) gewonnen werden.) *R<sub>F</sub>* (A): 0.13 (*Isopropylidenderivate* des *Allosans*: 0.20 und 0.27).

IR (KBr): 3410, 3460, 3500 (OH); 1370, 1375/cm (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 1-H τ 4.74 s, 2-H und 3-H 5.70 d und 6.10 d, 4-H 5.84 m, 5-H 7.20 m, <sup>6</sup><sub>ex</sub>-H 6.46 q, <sup>6</sup><sub>en</sub>-H 7.08 q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 8.60 s und 8.88 s; *J*<sub>1,2</sub> 0, *J*<sub>2,3</sub> 5.5, *J*<sub>3,4</sub> 0, *J*<sub>4,5</sub> 1.5, *J*<sub>4,6ex</sub> 2.0, *J*<sub>5,6en</sub> 2.0, *J*<sub>5,6ex</sub> 0, *J*<sub>6en,6ex</sub> 12.5 Hz.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (202.2) Ber. C 53.46 H 6.98 Gef. C 53.33 H 7.18

*1.6-Anhydro-β-D-allofuranose (2)*: 0.1 g *Isopropylidenderivat 1* wurden in 10 ccm 1*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 24 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Nach Neutralisation mit Dowex 2X-8 (OH<sup>-</sup>) wurde zum Sirup eingeeengt. Es gelang nicht, die Substanz zu kristallisieren. Ausb. 55 mg (69%).  $[\alpha]_D^{20}$ : -2° (*c* = 0.9 in H<sub>2</sub>O).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> (162.1) Ber. C 44.44 H 6.22 Gef. C 44.03 H 6.47

*2.3.5-Tri-O-acetyl-1.6-anhydro-β-D-allofuranose (3)*: 50 mg **2** wurden in 3 ccm absol. Pyridin und 2 ccm *Acetanhydrid* 18 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Nach Abziehen der Acylierungsmischung i. Vak. wurde 5 mal mit Toluol i. Vak. nachdestilliert. Der verbleibende Sirup (80 mg, 90%) konnte nicht kristallisiert werden.  $[\alpha]_D^{20}$ : -54° (*c* = 1 in CHCl<sub>3</sub>).

NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): OAc τ 8.32 s, 8.35 s und 8.37 s (übrige Werte vgl. Abbild.).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> (288.3) Ber. C 50.00 H 5.59 Gef. C 51.02 H 5.98

*Nachweis von 2 im sauren Gleichgewicht der Allose*: Jeweils 20 mg *D-Allose* und *1.6-Anhydro-β-D-allopyranose* wurden in 4 ccm 0.5*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 120 Stdn. auf 95° erhitzt. Die Lösungen wurden anschließend mit Dowex 2X-8 (OH<sup>-</sup>) neutralisiert und eingeeengt. Die Ansätze wurden durch 18stdg. Behandlung mit 2 ccm *Acetanhydrid* in 3.5 ccm Pyridin acetyliert. Das Lösungsmittel wurde weitgehend abgezogen und die Gleichgewichtsgemische gaschromatographisch an einer XE-60-Säule getrennt. Säulentemperatur 210°; Einspritzblock 285°. Relative Retentionszeiten: *Allose* 1.00, 0.93 und 0.73; *1.6-Anhydro-β-D-allofuranose (2)* 0.47; *1.6-Anhydro-β-D-allopyranose* 0.29.

<sup>19</sup> O. Theander, Acta chem. scand. **18**, 2209 (1964).